Série A, N° 3845
N° d'ordre :
4696

# THÈSES

PRÉSENTÉES

## A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

## LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

PAR

**Christiane LEVASSORT**

---

**1re THÈSE.** — Contribution a l'étude des hyperthermies et des hypothermies expérimentales chez le Lapin.

**2e THÈME.** — Propositions données par la Faculté.

**Soutenues le 28 Mars 1962 devant la Commission d'examen.**

| | |
|---|---|
| **M. MONNIER** | *Président.* |
| **Mlle LE BRETON**<br>**M. LAGET** | *Examinateurs.* |

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538124_0028

Série A, n° 3845
N° d'ordre :
4696

# THÈSES

PRÉSENTÉES

## A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

PAR

**Christiane LEVASSORT**

---

1re **THÈSE.** — Contribution a l'étude des hyperthermies et des hypothermies expérimentales chez le Lapin.

2e **THÈME.** — Propositions données par la Faculté.

**Soutenues le 28 Mars 1962 devant la Commission d'examen.**

**M. MONNIER** *Président.*

**Mlle LE BRETON**
**M. LAGET** } *Examinateurs.*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

## FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

# PROFESSEURS

Doyen : **M. ZAMANSKY**

**G. JULIA.** T. Analyse Supérieure et Algèbre Supérieure.
**DE BROGLIE.** T. Théories Physiques.
**PRENANT.** T. Anatomie et Histologie Comparées.
**PÈRES.** T. Mécanique des Fluides et Applications.
**GRASSÉ.** T. Evolution des Etres Organisés.
**PREVOST.** T. Chimie Organique.
**CHAUDRON.** T. Chimie Appliquée.
**WYART.** T. Minéralogie et Cristallographie.
**TEISSIER.** T. Zoologie.
**MANGENOT.** T. Biologie Végétale (Orsay).
**AUGER.** T. Physique Quantique et Relativité.
**MONNIER.** T. Physiologie Générale.
**PIVETEAU.** T. Paléontologie.
**ROCARD.** T. Physique (E.N.S.).
**CARTAN.** T. Mathématiques (E.N.S.).
**LAFFITTE.** T. Chimie Générale.
**FAVARD.** T. Géométrie Supérieure.
**COULOMB.** T. Physique du Globe.
**Mlle COUSIN.** T. Biologie Animale (S.P.C.N.).
**CHRÉTIEN.** T. Chimie Minérale.
**DRACH.** T. Zoologie.
**KASTLER.** T. Physique (E.N.S.).
**EPHRUSSI.** T. Génétique.
**RIVIÈRE.** T. Géologie et Sédimentation (S.P.C.N.).
**GAUTHERET.** T. Biologie Végétale (P.C.B.).
**LUCAS R.** T. Recherches Physiques.
**THOMAS A.** T. Biologie Cellulaire.
**ARNULF.** T. Optique Appliquée.
**MORAND.** T. Physique Enseignement.
**SOLEILLET.** T. Physique (P.C.B.).
**FORTIER.** T. Mécanique Exp. des Fluides.
**DANJON.** T. Astronomie.
**PETIT.** T. Biologie Maritime.
**QUENEY.** T. Météorologie et Dynamique Atmosphérique.
**GALLIEN.** T. Embryologie.
**EICHHORN.** T. Botanique.
**DE CUGNAC.** T. Biologie Végétale (S.P.C.N.).
**Mlle CAUCHOIS.** T. Chimie Physique.
**THELLIER.** T. Physique du Globe.
**L'HÉRITIER.** T. Biologie Générale (Orsay).
**GRIVET.** T. Radioélectricité (Orsay).
**PONCIN.** T. Mécanique Générale.
**DUBREIL.** T. Arithmétique et Théorie des Nombres.
**QUELET.** T. Chimie Organique.
**CAGNIARD.** T. Géophysique Appliquée.
**CHAMPETIER.** T. Chimie Macromoléculaire.
**CUVILLIER.** T. Micropaléontologie.

**JUNG.** T. Pétrographie.
**TRILLAT.** T. Microscopie et Diffraction Electronique.
**WIEMANN.** T. Chimie Organique et Structurale.
**JACQUINOT.** T. Spectroscopie et Physique Céleste (Orsay).
**VASSY.** T. Physique de l'Atmosphère.
**DESTOUCHES.** T. Théories Physiques.
**AMIEL.** T. Chimie Générale.
**HOCART.** T. Minéralogie et Cristallographie.
**J. P. MATHIEU.** T. Physique (Optique).
**COUTEAUX.** T. Biologie Animale (P.C.B.).
**MAY.** T. Zoologie (Orsay).
**CHOQUET.** T. Théorie des Fonctions et Topologie.
**FELDMANN.** T. Biologie Végétale Marine.
**GUINIER.** T. Physique des Solides (Orsay).
**JOST.** T. Physiologie Comparée.
**FORTET.** T. Calcul des Probabilités et Physique Mathématique.
**SCHWARTZ.** T. Calcul Différentiel et Intégral.
**CHOUARD.** T. Physiologie Végétale.
**MALAVARD.** T. Aviation (Technique Aéronautique).
**BRELOT.** T. Calcul Différentiel et Intégral.
**NORMANT.** T. Synthèse Organique Générale.
**BÉNARD.** T. Chimie Minérale.
**BUVAT.** T. Botanique (E.N.S.).
**DUGUE.** T. Statistiques Mathématiques.
**SOULAIRAC.** T. Psychophysiologie.
**ULRICH.** T. Physiologie Végétale.
**MARÉCHAL.** T. Optique Théorique et Appliquée.
**KIRRMANN.** T. Théories Chimiques.
**CHADEFAUD.** T. Botanique.
**Mlle LE BRETON.** T. Physiologie de la nutrition.
**SALEM.** T. Mathématiques Générales.
**LELONG.** T. Application de l'Analyse à la Géométrie.
**DEVILLERS.** T. Anatomie et Histologie Comparées
**EHRESMANN.** T. Topologie Algébrique.
**FRANÇON.** T. Physique (S.P.C.N.).
**GLANGEAUD.** T. Géographie Physique et Géologie Dynamique.
**GODEMENT.** T. Mathématiques (M.P.C.).
**PISOT.** T. Technique Mathématique de la Physique.
**ROCH.** T. Géologie.
**SCHATZMAN.** T. Astrophysique.
**TERMIER.** T. Paléontologie Stratigraphique.
**ZAMANSKY.** T. Mathématiques Générales.
**LENNUIER.** T. Physique (M.G.P.).
**RIZET.** T. Génétique (Orsay).
**ROUTHIER.** T. Géologie Appliquée.
**Mme TONNELAT.** T. Physique Théorique.
**DIXMIER.** T. Mathématiques (M.P.C.).
**SOUCHAY.** T. Chimie Générale.
**AIGRAIN.** T. Electrotechnique Générale.
**BRUSSET.** T. Chimie Systématique.
**M. LÉVY.** T. Physique Théorique des Hautes Energies (Orsay).
**Mme CHAIX.** T. Chimie Biologique.
**Mme HUREL-PY.** T. Biologie Végétale (P.C.B.).
**PIAUX.** T. Chimie (M.P.C.).
**BRUN.** T. Mécanique Théorique des Fluides.
**LEDERER.** T. Chimie Biologique.

**Mme DUBREIL.** T. Mathématique (Agrégation).
**Mme LELONG.** T. Mathématiques (E.N.S.).
**BELLAIR.** T. Géologie (S.P.C.N.).
**COTTE.** T. Physique électricité.
**DUBOIS J. E.** T. Chimie Organique.
**LAMOTTE.** T. Zoologie (E.N.S.).
**MICHEL A.** Chimie Minérale (Orsay).
**OLMER.** T. Energétique Générale.
**ROUAULT.** T. Electricité (Orsay).
**GAUTHIER.** T. Mécanique Appliquée.
**BARCHEWITZ.** T. Chimie Physique.
**BROSSEL.** T. Physique Atomique.
**BUSER.** Physiologie Comparée.
**CAMUS.** Physiologie Végétale (B.M.P.V.).
**CASTAING.** T. Physique (Orsay).
**CURIEN.** T. Minéralogie et Cristallographie.
**MOYSE.** T. Physiologie Végétale (Orsay).
**NOIROT.** Evolution des Etres Organiques.
**PANNETIER.** T. Chimie Générale (Orsay).
**POSSOMPES.** T. Zoologie.
**PULLMANN.** T. Chimie Théorique.
**TEILLAC.** T. Physique Nucléaire et Radioactivité.
**TONNELAT.** T. Biologie Physico-Chimique.
**VILLE.** T. Econométrie.
**WILLEMART.** Chimie (P.C.B.).
**DODE.** T. Chimie (Orsay).
**FREYMANN.** T. Recherches Physiques.
**GUINOCHET.** T. Biologie Végétale (S.P.C.N.) (Orsay).
**ROLLET.** T. Chimie (P.C.B.).
**Mlle JOSIEN.** T. Chimie (S.P.C.N.)
**CHEVALLEY.** T. Géométrie Algébrique et Théorie des Groupes.
**ARNOULT.** T. Electronique (Orsay).
**CHAPELLE.** T. Physique (Orsay).
**DELANGE.** T. Mathématiques (Orsay).
**DENY.** T. Mathématiques Générales (Orsay).
**GERMAIN.** T. Mécanique Théorique des Fluides.
**LUCAS G.** T. Géologie.
**ALLARD.** T. Chimie Physique.
**BERTHELOT.** T. Physique Fondamentale des Hautes Energies (Orsay).
**BRICART.** T. Météorologie et Physique de l'Atmosphère.
**Mme ALBE-FESSARD.** Psychophysiologie.
**FRIEDEL.** Physique des Solides (Orsay).
**M. JULIA.** Etudes des Molécules Naturelles Complexes.
**LENDER.** T. Biologie Animale (S.P.C.N.) (Orsay).
**MAGAT.** Physico-Chimie des Radio-Eléments.
**Mlle QUINTIN.** T. Electrochimie.
**MONOD.** T. Chimie du Métabolisme.
**BENOIT.** T. Physiologie Animale (Orsay).
**DE POSSEL.** T. Analyse Numérique.
**CHARLOT.** T. Chimie Analytique.
**HAISSINSKY.** T. Radiochimie.
**LEMÉE.** T. Physiologie Végétale (B.M.P.V.) (Orsay).
**GUÉRIN.** T. Chimie M.P.C. (Orsay).
**CHATELET M.** Chimie (P.C.B.).
**JEAN.** T. Physique Nucléaire (Orsay).
**MATTLER.** T. Physique S.P.C.N. (Orsay).

**MICHEL L.** Physique Théorique des Hautes Energies (Orsay).
**BERGERARD.** Zoologie (Orsay).
**BERTEIN.** Electronique (Orsay).
**BOUISSIÈRES.** Chimie des Radioéléments (Orsay).
**Mme COUTURE.** Thermodynamique et Mécanique Physique.
**ELLENBERGER.** Géologie Appliquée sur le Terrain.
**FRANC.** Biologie Animale (P.C.B.).
**SCHNELL.** Botanique Tropicale (Orsay).
**STOLKOWSKI.** Physiologie Générale.
**ACHER.** Chimie Biologique (Orsay).
**BAUDOIN.** Biologie Animale (P.C.B.).
**BEAUMONT.** Biologie Animale (S.P.C.N.).
**BLAMONT.** Géophysique Ionosphère.
**BOURREAU.** Botanique.
**CURIE D.** Physique (M.G.P.).
**DURAND-DELGA.** Géologie.
**FRÉON.** T. Chimie Organique (Orsay).
**HELLER.** Physiologie Végétale.
**TORTRAT.** Calcul des Probabilités.
**CAILLEUX.** Géologie (S.P.C.N.).
**MAGNAN.** T. Physique (S.P.C.N.).
**DAUDEL.** T. Mécanique Ondulatoire Appliquée à la Chimie Théorique et à la Physique Nucléaire.
**Mlle FOURCROY.** Biologie Végétale (S.P.C.N.).
**Mme CHOQUET-BRUHAT.** T. Mécanique Analytique et Mécanique Céleste.
**Mlle VEIL.** Physiologie Générale.
**LWOFF.** T. Microbiologie.
**SIESTRUNCK.** T. Mécanique Physique et Expérimentale.
**LACOMBE.** T. Métallurgie des Métaux Nucléaires.
**BROCHARD.** T. Physique P.C.B. (Orsay).
**CABANNES.** T. Mécanique Générale.
**LESIEUR.** T. Mathématiques M.P.C. (Orsay).
**MAZET.** T. Mécanique Générale (Orsay).
**CAIRE.** Géographie Physique et Géologique Dynamique.
**COMOLET.** Mécanique des Fluides.
**CORABOEUF.** Physiologie Animale.
**DELLOUE.** Physique de l'Exosphère.
**GORENFLOT.** Botanique II (Orsay).
**HOUILLON.** Biologie Animale (P.C.B.).
**JULLIEN J.** Chimie (P.C.B.).
**MALGRANGE.** Technique Mathématique de la Physique.
**OLIVIER.** Antropologie.
**NOZERAN.** T. Botanique II (Orsay).
**BLANC-LAPIERRE.** Physique E.N.S. (Orsay).

Secrétaire Général : **R. POULLAIN**

Janvier 1962.

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES HYPERTHERMIES ET DES HYPOTHERMIES EXPÉRIMENTALES CHEZ LE LAPIN

Christiane LEVASSORT
*Docteur ès-Sciences*

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES HYPERTHERMIES ET DES HYPOTHERMIES EXPÉRIMENTALES CHEZ LE LAPIN

PARIS
1962

# PLAN

**INTRODUCTION** ..... 9

**PREMIÈRE PARTIE** : BUTS ET GÉNÉRALITÉS..... 11

Ch. I - Buts poursuivis ..... 13
Ch. II - Notions de base concernant la thermorégulation 17
Ch. III - Les hyperthermisants et leurs modes d'action .. 27
1 - Les pyrogènes bactériens : vaccin antigonococcique ..... 28
2 - Les amines sympathomimétiques : la β tétrahydronaphtylamine ..... 33
3 - Le dinitrophénol-2,4 ..... 38

Ch. IV - Les hypothermisants et leurs modes d'action... 43

A - Agents physiques :
1 - l'hypoxie ..... 44
2 - le froid ..... 47

B - Agents pharmacodynamiques :
1 - la chlorpromazine ..... 47
2 - la protovératrine A ..... 50
3 - la dihydroergotamine ..... 56
4 - l'hydroxydione sodique ..... 58

**DEUXIÈME PARTIE** : TECHNIQUES UTILISÉES..... 63

A - **Méthodes usuelles**
Ch. I - Choix de l'animal..... 65
Ch. II - Enregistrement de la température ..... 67
Ch. III - Enregistrement du métabolisme basal..... 68
Ch. IV - Test de sécrétion de l'adrénaline : enregistrement de la pression artérielle et de la respiration.... 74

B - **Méthodes spéciales**
Ch. I - Caisson à dépression ..... 76
Ch. II - Le froid : circulation d'eau froide dans un ballonnet intragastrique ..... 80

**TROISIÈME PARTIE** : RECHERCHES PERSONNELLES SUR LES MODIFICATIONS DU MÉTABOLISME DE BASE DU LAPIN, SOUS L'ACTION D'AGENTS PHARMACOLOGIQUES HYPERTHERMISANTS ET HYPOTHERMISANTS ..... 93

Ch. I - Les Hyperthermisants ..... 96
1 - Vaccin antigonococcique ..... 96
2 - β Tétrahydronaphtylamine ..... 96
3 - Dinitrophénol-2,4 ..... 100
4 - Essai d'interprétation. - Conclusions ... 102

Ch. II - Les Hypothermisants ..... 103
1 - Chlorpromazine ..... 103
2 - Protovératrine A ..... 104
3 - Dihydroergotamine ..... 106
4 - Hydroxydione sodique ..... 109
5 - Essai d'interprétation. - Conclusions... 110

**QUATRIÈME PARTIE** : RECHERCHES PERSONNELLES SUR LES ACTIONS ASSOCIÉES D'UN HYPERTHERMISANT ET D'UN HYPOTHERMISANT..... 113

Ch. I - Vaccin antigonococcique et hypothermisants .. 116
Ch. II - β tétrahydronaphtylamine et hypothermisants.. 123
Ch. III - Dinitrophénol-2,4 et hypothermisants ..... 133
Ch. IV - Essai d'interprétation. - Conclusions..... 150

**CONCLUSIONS GÉNÉRALES** ..... 155

**RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**..... 165

# AVANT-PROPOS

*Nous remercions Monsieur le Professeur A. MONNIER, qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence du jury de thèse.*

*Nous sommes très reconnaissante à Mademoiselle le Professeur E. LE BRETON, de l'intérêt qu'elle a porté à ce travail. Sa très grande connaissance du sujet abordé, nous a permis, sous sa direction, de compléter notre expérimentation, et d'apporter les éléments fondamentaux nécessaires à l'étude des mécanismes d'action des drogues utilisées comme réactifs.*

*Nous exprimons à Monsieur P. LAGET, Maître de conférence, toute notre déférence et nos remerciements pour les suggestions qu'il a bien voulu nous faire.*

*Nous désirons exprimer notre profonde gratitude à Monsieur le Professeur Jean CHEYMOL, Directeur de l'Institut de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Paris, à qui nous devons notre formation expérimentale de physiologiste, toutes nos connaissances en pharmacologie, et qui a suscité, puis dirigé ce travail. Puisse-t-il trouver ici, le témoignage de notre vive reconnaissance pour l'intérêt et la compréhension qu'il a toujours manifestés à notre égard, et les conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer.*

*Nous avons également une dette de reconnaissance envers Monsieur le Professeur René HAZARD, qui nous accueillit dans son laboratoire avec tant de bienveillance, et porta toujours beaucoup d'intérêt à notre travail.*

*C'est pour nous un agréable devoir, de remercier sincèrement tous les membres du Centre d'Etudes Biologiques de l'Hôpital Tenon (1951-1957), et du Laboratoire de Pharmacologie, pour leur complaisant concours — plus particulièrement Madame Monique ADOLPHE, qui se chargea des dosages volumétriques du $CO_2$ recueilli au cours des épreuves de métabolisme — et pour l'atmosphère amicale qui régna toujours autour de nous, nous apportant une aide précieuse tout au long de ce travail.*

# INTRODUCTION

*On connaît le vif intérêt rencontré, au cours des quinze dernières années, par les techniques dites d' « hibernation artificielle » et de chirurgie sur organismes refroidis par circulation sanguine extracorporéale. L'utilisation, au cours de ces interventions, d'associations de drogues modifiant les processus normaux de la thermorégulation, nous a incitée à poursuivre, après bien d'autres, l'étude d'agents susceptibles de modifier la température centrale d'un homéotherme. Nous nous sommes adressé au Lapin pour l'ensemble de notre expérimentation, en le plaçant dans les conditions de neutralité thermique. Par divers procédés physiques ou pharmacodynamiques, nous avons provoqué, d'une part un abaissement de cette température centrale, et, d'autre part, nous avons rendu nos animaux fébriles par l'injection de drogues connues pour posséder une telle propriété, ce qui nous a conduit à étudier deux types d'altérations de la thermorégulation mettant en jeu de façon préférentielle les mécanismes de régulation physique ou chimique.*

*Au cours de ce travail, nous avons tenté d'apporter une modeste contribution à la détermination des lieux d'action de quelques-uns de ces agents physiques et pharmacologiques sur les différents facteurs responsables de la thermorégulation de l'homéotherme, à la lumière de données récentes.*

*Il est certain que notre étude, réalisée à l'Institut de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Paris, porte l'empreinte de l'orientation générale des recherches de ce laboratoire, et que le choix des réactifs, susceptibles de modifier l'homéothermie de nos animaux, nous fut dicté en partie par l'esprit qui l'anime.*

*Cette remarque vaut également pour le choix des techniques utilisées ; certaines pourront paraître discutables au physiologiste qui tend à considérer, dans la mesure du possible, les phénomènes à l'état pur, alors que le pharmacologue utilise assez souvent des techniques faisant appel à des interactions possibles entre diverses drogues, pour essayer de dégager les mécanismes d'action des unes ou des autres.*

*Cependant, nous verrons que ce dernier procédé n'est pas toujours suffisant et que les techniques de physiologie — en l'occurence de neurophysiologie et d'électrophysiologie — nous auraient été d'un grand secours pour compléter notre étude. De plus, l'organisation du système nerveux central, telle que des données récentes permettent de l'envisager, nous a amenée à considérer l'action ou l'interaction de certaines drogues, non plus au seul niveau de leurs effecteurs : les effets constatés sont souvent la conséquence d'actions beaucoup plus complexes au niveau des centres nerveux. En fait, le système nerveux central se révèle le principal responsable, dans bon nombre de cas envisagés. Aussi, l'interprétation que nous pourrons donner de nos résultats, ou les conclusions que nous pourrons en tirer, seront-elles surtout des bases de départ pour de nouvelles recherches.*

PREMIÈRE PARTIE

# BUTS ET GÉNÉRALITÉS

## CHAPITRE I

# BUTS POURSUIVIS

Dans notre étude, nous nous sommes proposé d'examiner comment agissaient des substances, dont on a interprété avec plus ou moins d'arguments le mode d'action sur l'augmentation ou la diminution de la température centrale. Pour une période considérée du nycthémère, tant que la température centrale d'un homéotherme reste constante, l'égalité :

THERMOGENÈSE = THERMOLYSE

se trouve réalisée. L'application, ou l'injection, à l'animal d'agents physiques ou pharmacodynamiques variés influencera soit l'un, soit l'autre des membres de cette égalité. Si la réponse, l'ajustement de l'autre ne se fait pas, on aura hypo- ou hyperthermie.

Leur action pourra donc porter :

— soit sur la production de chaleur, c'est-à-dire sur les oxydations ; si elles augmentent, nous aurons une élévation de la température centrale ; si, au contraire, elles s'abaissent, nous aurons une hypothermie ;

— soit sur la perte de chaleur, c'est-à-dire sur la thermolyse ; si celle-ci s'accroît, nous aurons un abaissement de la température centrale de l'animal ; si, au contraire, elle diminue, il en résultera de l'hyperthermie ;

— enfin, l'action peut porter sur l'un et l'autre de ces facteurs, mais à des degrés différents. Dans ce cas, l'action résultante sera celle qui primera l'autre.

On peut résumer cet ensemble de données dans le tableau page 14 :

Ces considérations générales nous ont incité à étudier les variations du métabolisme basal de notre animal (Lapin), sous l'influence des différentes drogues choisies. Son augmentation, ou sa diminution, nous montrera si la thermogenèse est influencée dans les processus dont résultent l'une ou l'autre de ces actions, sans présumer de la part prise éventuellement par une variation de la thermolyse. Cependant, quand il y a hypo- ou hyperthermie, les oxydations, dont la résultante est le

TABLEAU I

| | Actions simples | | | | Actions complexes | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Thermogenèse (1) | > | < | | | > | < | > | < |
| Thermolyse (1) | | | > | < | > | < | < | > |
| Action résultante (2) | Hyper θ | Hypo θ | Hypo θ | Hyper θ | Hypo θ<br>Hyper θ | Hypo θ<br>Hyper θ | Hyper θ | Hypo θ |

(1) Les signes > ou < signifient respectivement augmentation et diminution.

(2) Nous formulons Hyperthermie et Hypothermie respectivement par les abrévations Hyper θ et Hypo θ.

métabolisme basal, ont une vitesse soit augmentée, soit diminuée en vertu de la loi de VAN'T HOFF. Il sera alors nécessaire d'apporter une correction tenant compte de cette modification du métabolisme basal, avant de dire s'il y a, ou non, des oxydations relevant de la thermorégulation. Il convient donc de souligner que, pour une même valeur du métabolisme basal, si la température s'abaisse, c'est qu'il y a quelques oxydations relevant de la thermorégulation ; si la température s'élève, c'est que le niveau du métabolisme basal a diminué. Nous présenterons les résultats de ces recherches dans la troisième partie.

Pour que notre étude fût homogène, il nous aurait fallu mesurer la déperdition calorique chez nos sujets d'expérience, avant et après administration des hypo- et hyperthermisants. Cela ne nous a pas été possible étant donné les difficultés rencontrées pour réaliser un tel appareillage.

Afin de compléter les résultats obtenus par les variations du métabolisme basal, nous nous sommes adressé à une technique chère aux pharmacologues : sur un même animal, on oppose les actions de deux réactifs ayant des effets inverses l'une de l'autre, soit en les faisant agir simultanément, soit après décalage dans le temps de l'un par rapport à l'autre. De telles superpositions d'action peuvent paraître empiriques aux physiologistes pour élucider des mécanismes aussi complexes que ceux mis en jeu par la thermorégulation. Cependant, ce procédé a déjà permis, en maintes occasions, de déterminer les points d'attaque et les processus mis en jeu pour déclencher les réponses observées après l'injection des drogues. Mais nous avons bien conscience, comme le fait remarquer BOVET [**24**], que « les pharmacologues sont les enfants terribles de la physiologie ».

Quoi qu'il en soit, les possibilités d'antagonisme ou de potentialisation entre deux drogues ou agents ont incité les chercheurs à classer les divers types d'antagonismes ou de synergie (BLANPIN [**19**]). Il n'y a pas lieu de nous y attarder. Nous retiendrons seulement que le type d'antagonisme le plus fréquemment rencontré en pharmacologie, est la compétition de deux toxiques au niveau du récepteur, comme si celui-ci avait le choix entre l'un ou l'autre. Ce mécanisme s'explique plus aisément à la lumière des travaux de BOVET [**24-25-26**] rattachant ces possibilités d'antagonisme entre substances à leur parenté structurale. Nous en trouverons un exemple avec la β tétrahydronaphtylamine et la dihydroergotamine (voir p. 129-130).

Remarquons tout de suite que le problème est plus complexe. Les résultats observés peuvent, en effet, provenir non de l'action propre des drogues en présence, mais de l'interaction d'un de leurs métabolites avec l'autre toxique, ou être le fait d'une réaction secondaire qui ne se manifeste qu'en présence d'une autre substance : nous verrons ainsi que la décharge d'adrénaline dûe à l'apnée qu'entraîne la protovératrine A (voir p. 139 § 4) entre en synergie avec le dinitrophénol et provoque un accroissement de l'hyperthermie.

Cependant, il serait trop simpliste de prétendre vouloir expliquer tous les résultats que nous présenterons dans la quatrième partie par de tels mécanismes. Nous voulions seulement rappeler en commençant quelques idées directrices, nous ayant conduit à réaliser de telles associations. Il nous faudra envisager des éventualités différentes pour rendre compte de certains autres résultats. Enfin, dans l'état actuel de nos connaissances, nous verrons que quelques-uns nous sont demeurés impossibles à interpréter.

*
* *

Pour faciliter la discussion et l'interprétation de nos résultats, nous nous proposons, dans les trois chapitres qui vont suivre, de rappeler quelques données actuelles sur les facteurs qui régissent la thermorégulation chez l'homéotherme, et de présenter une revue sommaire des principales actions des agents physiques ou des substances pharmacodynamiques utilisées comme hyperthermisants ou hypothermisants. Nous ne prétendons pas, dans ces pages, faire une bibliographie complète des divers sujets. Volontairement, nous avons limité les parties historiques à quelques grands noms. Considérant les données classiques comme acquises, nous nous sommes astreint à mentionner, dans la mesure du possible, les expériences les plus représentatives concernant le sujet abordé.

Dans une seconde partie, nous avons réuni la présentation des diverses techniques utilisées au cours de ce travail : certaines étant utilisées plus ou moins couramment en physiologie, nous nous y sommes peu attardé, nous étendant sur des méthodes plus spéciales, utilisées pour réaliser deux types d'hypothermie : l'hypoxie par dépression barométrique, et le froid par circulation d'eau froide dans un ballonnet intragastrique.

Comme nous l'avons indiqué plus haut, les troisième et quatrième parties sont consacrées à nos recherches personnelles : présentation des résultats obtenus et interprétation que nous tentons d'en donner.

CHAPITRE II

# NOTIONS DE BASE CONCERNANT LA THERMORÉGULATION

La thermorégulation est, par définition, l'ensemble des mécanismes qui permettent à un homéotherme de maintenir sa température centrale à un niveau constant, malgré les variations de la température extérieure, en sorte qu'à tout moment, l'égalité suivante se trouve réalisée :

THERMOGENÈSE = THERMOLYSE

Pour chaque espèce animale, il existe une température (Rat, Souris) ou une zone de température (Lapin) pour lesquelles la thermogenèse et la thermolyse sont minimales (Fig. 1). Aucun mécanisme thermorégulateur n'intervient alors. Ces conditions sont celles requises pour déterminer le **métabolisme basal** de l'animal, c'est-à-dire son niveau minimum d'oxydations. En dehors de cette zone, ou de cette température, le sujet devra lutter pour maintenir son homéothermie par l'intervention réflexe de la thermorégulation. Le schéma de la Fig. 1 résume, pour mémoire, les processus mis en jeu par l'homéotherme pour conserver sa température centrale constante, lorsque la température extérieure s'élève ou s'abaisse. Cependant, au delà de certaines limites, la capacité thermorégulatrice se trouve dépassée et l'animal sera **forcé** par le chaud ou par le froid : on aura alors hyperthermie ou hypothermie pouvant aller jusqu'à la mort.

Ces réactions sont le type même des régulations inconscientes neurovégétatives. Les stimuli chauds ou froids sont transmis aux centres par des formations différenciées thermosensibles pouvant agir indépendamment de toutes variations thermiques du sang. Les réponses réflexes se font par deux systèmes : **la régulation physique et la régulation chimique.** Dans le premier cas. la thermolyse est réglée par

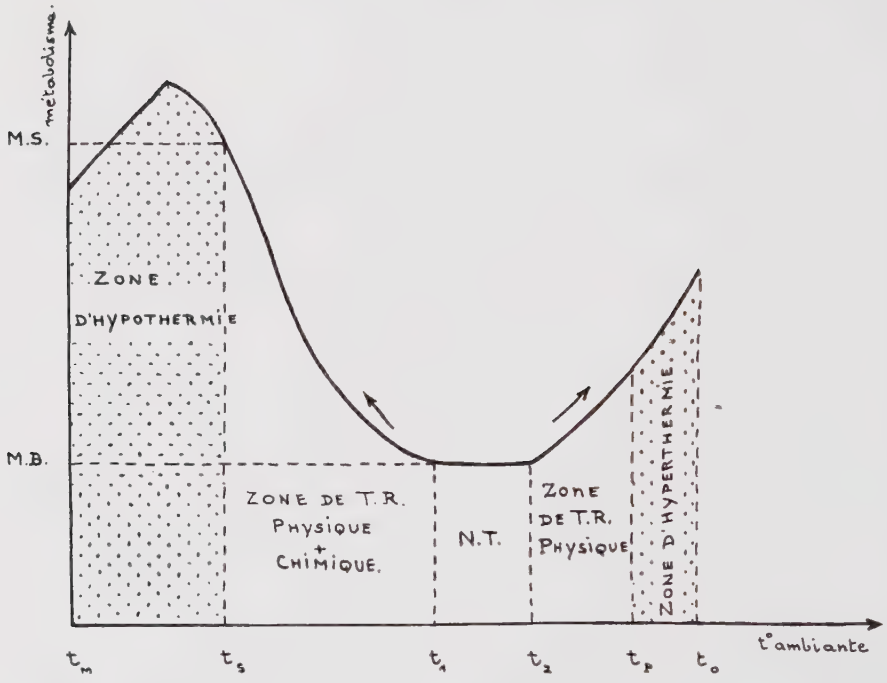



FIG. 1. — Schéma résumant les possibilités thermorégulatrices d'un homéotherme lors des variations de la température ambiante. (D'après GIAJA [**101**] th. 2, p. 4).
M B : métabolisme de base. - M S : métabolisme de sommet.
T R : thermorégulation. - N T : neutralité thermique.

commande nerveuse directe, tandis que la thermogenèse, se trouvant sous la dépendance du second, se fait par l'intermédiaire d'hormones sécrétées sous l'influence d'excitations nerveuses.

Nous envisagerons successivement le rôle des centres afférents et efférents, et les appareils d'exécution.

## I. - LES CENTRES

On connaît, depuis longtemps, le rôle du psychisme dans les mécanismes de régulation thermique. Rappelons l'expérience classique réalisée avec le Chien. Si l'on place l'animal dans une étuve chauffée, il réagit par une polypnée thermique intense ; le même animal, au bout d'un certain temps, fera de la polypnée même si l'étuve est froide, ou encore à la seule vue de l'appareil. Ainsi, les centres supérieurs peuvent-ils déclencher directement des réactions thermorégulatrices indépendamment de toutes sensations de chaleur ou de froid.

## A - ANATOMIE

### 1. - Zones réceptrices des sensations chaudes.

Il existe à la périphérie, des thermorécepteurs cutanés spécifiques du chaud (et du froid). Ces « centres périphériques » sont excités directement par une augmentation (ou une diminution) de la température de la peau, indépendamment du gradient de température interne. La fréquence de la décharge tonique qu'ils envoient est liée directement à la température cutanée : à 32° C, elle est sensiblement la même pour les deux récepteurs. Les fibres nerveuses conduisant les messages des thermorécepteurs au chaud vers les centres supérieurs sont légèrement plus grosses que 5 μ (LAGET [**149 a**] DELL et BONVALLET [**80**], THAUER [**233**]).

On a pu mettre en évidence, dans l'hypothalamus, les aires responsables de la thermorégulation au chaud : les animaux (Chien, Singe), porteurs de lésions hypothalamiques bilatérales, soit dans la région suprachiasmatique, soit au niveau du corps mamillaire (Fig. 2), sont incapables, dans une ambiance chaude, d'empêcher l'élévation de leur température centrale (la polypnée thermique est totalement inhibée). Ces mêmes sujets conservent cependant intactes leurs possibilités de lutte contre le froid (CLARK, MAGOUN et RANSON [**61**]).

D'autre part, toute une série d'expérience (MAGOUN et coll., FOLKOW et coll., VON EULER et coll., cités par DELL et BONVALLET [**80**], HARDY [**113 a**], THAUER [**233**]), plaident en faveur d'éléments nerveux directement sensibles au chaud, situés dans la région pré-optique et supra-optique (Fig. 2). Ces zones réagiraient à des modifications de la température centrale (sang), indépendamment de toutes variations de la température cutanée, en déclenchant les réactions thermorégulatrices.

### 2. - Zones réceptrices des sensations froides.

Les thermorécepteurs au froid (voir § précédent) transmettent leurs influx de la périphérie vers les centres, par l'intermédiaire de fibres spécifiques de 2 à 5 μ de diamètre (LAGET [**149 a**], DELL et BONVALLET [**80**]).

Les expériences réalisées par CLARK, MAGOUN et RANSON [**61-199-200**] ont montré l'existence, dans l'hypothalamus, d'une zone spécifique intervenant dans la thermorégulation au froid. L'électrocoagulation bilatérale de la partie médiane de l'hypothalamus postérieur, au-dessus du corps mamillaire (Fig. 2), empêche les animaux de maintenir leur homéothermie s'ils sont soumis à une ambiance froide ; mais, placés dans une enceinte chauffée, les mêmes sujets conservent une température centrale normale. Une destruction plus étendue de l'hypothalamus postérieur entraîne une inhibition totale de cette homéothermie, par suppression à la fois des centres hypothalamiques postérieurs impliqués dans la thermogenèse de réchauffement, et des voies efférentes, provenant de l'hypothalamus antérieur, responsables du déclenchement de la thermolyse de l'animal.

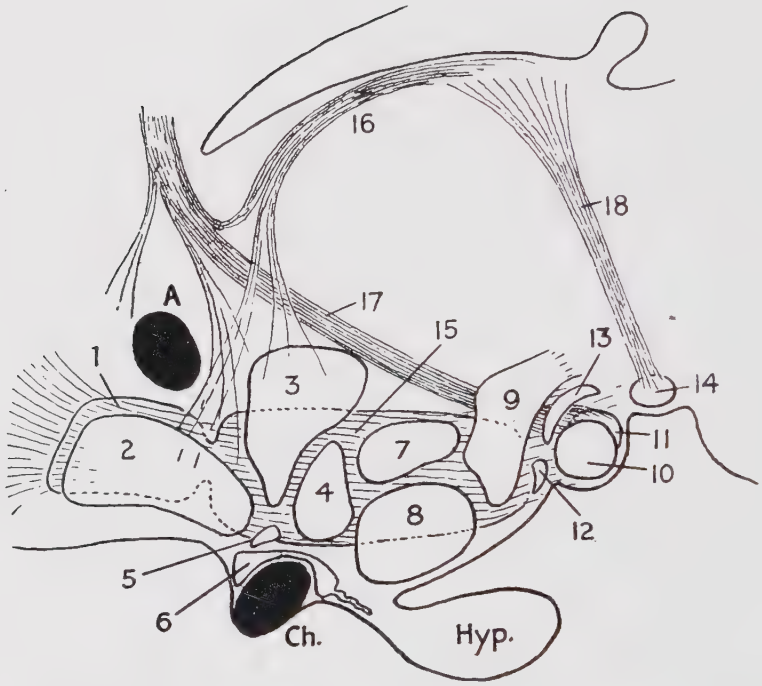



FIG. 2. — Schéma montrant les positions relatives sur une coupe sagittale des noyaux hypothalamiques dans un cerveau du type mammifère et leur relation avec le fornix, l'habenula striée et le faisceau rétroflexe.

A : Commissure antérieure. - Ch : Chiasma optique. - Hyp : Hypophyse.

1 Noyau préoptique latéral (traversé par le faisceau cérébral moyen). - 2 : Noyau préoptique médian. - 3 : Noyau paraventriculaire. - 4 : Aire hypothalamique antérieure. - 5 : Noyau suprachiasmatique. - 6 : Noyau supra-optique. - 7 : Noyau hypothalamique dorso-médian. - 8 : Noyau hypothalamique ventro-médian. - 9 : Noyau hypothalamique postérieur. - 10 : Noyau mamillaire médian. - 11 : Noyau mamillaire latéral. - 12 : Noyau prémamillaire. - 13 : Noyau supramamillaire. - 14 : Noyau intrapédonculaire (élément mésencéphalique dans lequel se termine le faisceau rétroflexe). - 15 : Noyau hypothalamique latéral (pénétré par le faisceau encéphalique moyen). - 16 : Habenula striée. - 17 : Fornix. - 18 : Faisceau rétroflexe de MEYNERT (tractus habenula-pédonculaire). (In J. F. FULTON [**94**] p. 248).

Contrairement à ce que nous avons indiqué en ce qui concerne l'existence de zones hypothalamiques directement sensibles aux variations de température interne dans le sens d'une augmentation, il n'est pas possible, actuellement, de dire s'il existe ou non des centres excitables directement par un abaissement des conditions thermiques normales de l'hypothalamus (KELLER [**135**], THAUER [**233**]).

*
* *

Comment l'excitation de ces centres hypothalamiques va-t-elle déclencher les mécanismes effecteurs qui permettront le maintien de l'homéothermie ? C'est ce que nous envisagerons maintenant. Nous nous appuierons sur deux sortes de données que nous qualifierons, pour la clarté de l'exposé, de physiologiques et pharmacologiques, mais qui sont si intimement liées qu'elles s'étayent réciproquement, en s'appuyant sur des considérations anatomiques.

## B - MÉCANISMES EFFECTEURS CENTRAUX :

## DONNÉES PHYSIOLOGIQUES

Les découvertes récentes sur l'organisation du système nerveux central ont orienté les chercheurs vers l'importance des formations réticulées (F.R.), « mécanisme essentiel, non spécifique ou « transactionnel », construit en parallèle avec les systèmes sensoriel et moteur de la neurologie classique et étroitement lié à eux », comme les définit MAGOUN [**167**]. Ces formations réticulées occupent sans discontinuité le bulbe, la protubérance, le mésencéphale, et s'imbriquent dans l'hypothalamus postérieur (DELL [**79**]). On admet actuellement qu'elles jouent un rôle dans les réflexes posturaux et le tonus musculaires (MAGOUN et MORRUZI [**168**], MAGOUN [**166**]), et dans l'excitation du système nerveux sympathique — entre autres dans l'homéostase de la pression sanguine (DELL et coll. [**22-82**]) (Fig. 3) — mais aussi dans l'activité électrique du cortex et des centres diencéphaliques (MORUZZI [**183**]). Ceci laisse présager de l'importance de ces formations dans le maintien de l'homéothermie.

Les travaux de diverses écoles (MAGOUN [**166**], MAGOUN et MORUZZI [**168**], MORUZZI [**183**], BOVET et LONGO [**29**], MAMO [**169**]) et les auteurs cités dans ces revues, ont montré, par stimulation électrique de la F.R., l'existence de trois systèmes différenciés :

1. - Réticulé activateur ascendant (influence rostrale) : transmet les excitations aux centres.

2. - Réticulé facilitateur descendant (influence caudale) : transmet les excitations à la périphérie par l'intermédiaire du système nerveux végétatif et la moelle épinière.

3. - Enfin, le système réticulé bulbaire, inhibiteur des réflexes moteurs spinaux, dont le processus d'inhibition est encore très incertain.

On tend aujourd'hui à rattacher ces activités au métabolisme de l'acétylcholine, de la noradrénaline et de la 5-hydroxytryptamine (sérotonine). On ignore encore la part prise par chacun d'eux, et les mécanismes exacts dans, et par lesquels ils interviennent. En ce qui concerne les deux premiers médiateurs, il semblerait :

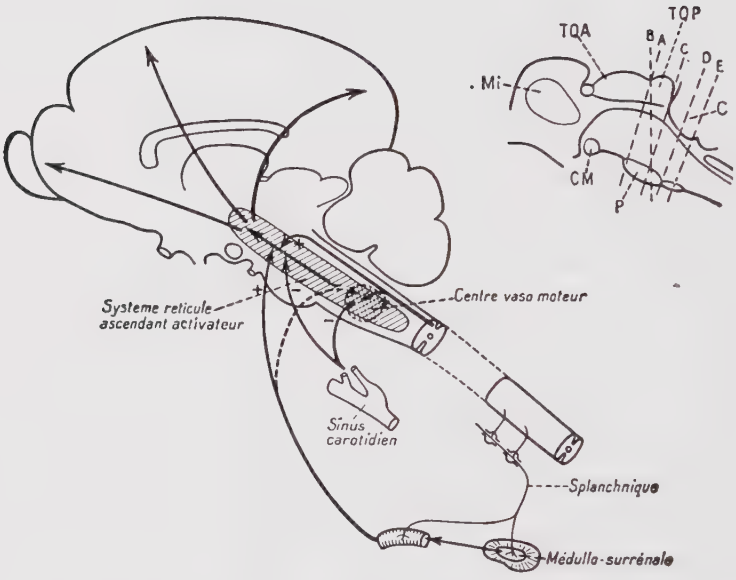



FIG. 3. — Schéma des trois mécanismes possibles grâce auxquels l'activité électrique corticale et le tonus sympathique sont ajustés réciproquement et liés entre eux : 1. - L'activation simultanée par les collatérales des voies sensorielles classiques, des centres vasomoteur, adrénalino-sécréteur et du système réticulaire activateur ascendant. — 2. - L'activation directe par l'adrénaline circulante de la partie ponto-mésencéphalique du système réticulaire (cf. cartouche **en haut, à droite,** pour les niveaux de section du tronc cérébral qui ont permis la démonstration de ce fait). — 3. - Les effets dépresseurs produits par les décharges sinocarotidiennes. (In BONVALLET, DELL et HIEBEL [**22**]).

1. - que l'acétylcholine soit répartie de façon très variable dans les diverses régions de l'encéphale (FELDBERG [**86**]), laissant supposer son intervention dans les transmissions interneuroniques.

2. - que la nor-adrénaline soit surtout localisée dans les régions du mésencéphale et de l'hypothalamus (VOGT [**241**]), spécialement dans l'hypothalamus antérieur (CARLSSON et coll. [**36**]). Nous donnons, à la Fig. 4, le schéma de VOGT sur la répartition de la nor-adrénaline.

Quant à la 5-hydroxytryptamine, nous ne ferons que la mentionner : on a pu mettre en évidence une concentration relativement forte au niveau de l'hypothalamus, mais son rôle possible ne repose actuellement que sur des hypothèses (LEVY [**158**], LEMONNIER [**155**]).

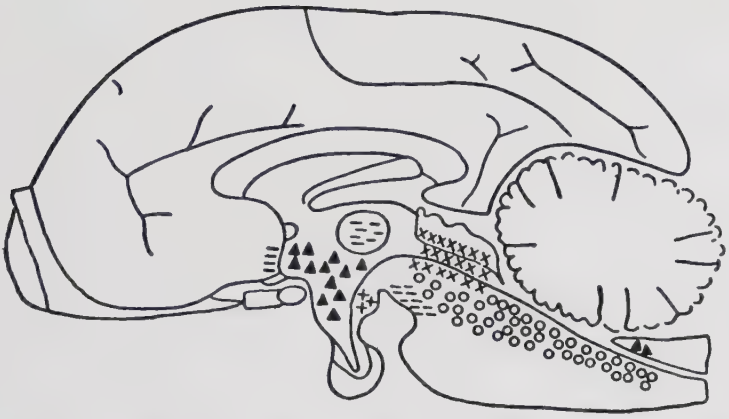


FIG. 4. — Section sagittale médiane du cerveau du chien indiquant la répartition de la nor-adrénaline; les concentrations relatives sont indiquées en ordre décroissant par les triangles pleins (forte concentration), les signes +, les cercles et les signes —. (In VOGT [241]).

## C - MÉCANISMES EFFECTEURS CENTRAUX : DONNÉES PHARMACOLOGIQUES

« Au point de vue pharmacologique, il existe un grand nombre de produits actifs sur le système nerveux central dont les activités reproduisent plus ou moins fidèlement tantôt l'effet des stimulations et tantôt l'effet des sections ou des ablations de la F.R. » (BOVET et LONGO [**29**]).

Etudiant les actions d'un certain nombre de drogues sur les influences rostrales et caudales de la formation réticulée, BOVET et LONGO [**29**] concluent :

1. - Pour les influences rostrales, à l'existence d'agents :

*a)* Désynchronisants, reproduisant sur l'électroencéphalogramme (EEG) l'état d'activation consécutif à la stimulation de la F.R. (agents cholinergiques et anticholinestérasiques ; sympathomimétiques et amphétamines, par exemple).

*b)* Synchronisants, reproduisant l'état de synchronisation caractéristique du sommeil (hypnotique de la série barbiturique ; scopolamine et atropine ; médicaments antiparkinsoniens et chlorpromazine ; réserpine).

2. - Pour les influences caudales, que « la multiplicité de centres, correspondant à des actions indépendantes et souvent antagonistes, interdit de concevoir une stimulation ou une paralysie globale ». « En effet, les réactions végétatives, pour ne citer qu'elles, comportent à la fois des réactions sympathiques et parasympathiques ».

*
* *

**EN RÉSUMÉ,** on peut dire que l'excitation hypothalamique des centres thermorégulateurs, soit par les influx sensitifs, soit éventuellement par modifications de la température centrale, entraîne l'activation du système « intégrateur » que représente la formation réticulée. On se souvient que celle-ci tient sous sa dépendance les réactions du système nerveux végétatif, les réflexes posturaux, le frisson, qui interviendront dans les phénomènes de thermogenèse et de thermolyse ; mais réciproquement, toute variation du milieu intérieur viendra l'influencer (DELL et BONVALLET [**81**]). Tout en se gardant d'un optimisme de mauvais aloi, en raison des obscurités qui demeurent, on peut remarquer, avec DELL et BONVALLET [**80**] que la « constitution histologique de la F.R. rend difficilement concevable la mise en jeu d'une partie de ces agrégats neuroniques indépendamment de l'ensemble, malgré les différences d'intensité qui peuvent intervenir dans l'activité des diverses parties ».

Sans exclure d'autres possibilités de conduction (STROM [**228 a**]), cette interprétation nous permettra, à la lumière des travaux de BOVET et LONGO [**29**], d'entrevoir à ce niveau certains mécanismes possibles pour interpréter les modifications thermiques constatées chez le Lapin avec quelques-unes des drogues que nous nous sommes proposé d'étudier.

## II. - LES APPAREILS D'EXÉCUTION

### A - PRODUCTION DE CHALEUR

Au regard de ce que nous venons de dire, nous pourrions classer, avec DELL et BONVALLET [**80**], les réactions de l'homéotherme placé dans une ambiance froide sous deux rubriques :

**1. - Réactions relevant du domaine végétatif :** augmentation générale du tonus sympathique se traduisant par la vasoconstriction, la pilo-érection d'origine sympathique, l'augmentation de l'adrénaline circulante qui intervient directement dans le déclenchement de la régulation chimique proprement dite.

**2. - Réactions relevant du domaine somatique :** augmentation du tonus musculaire et du frisson. Toutes les composantes centrales de cette activité, concluent DELL et coll. [**80**] « sont représentées à l'étage bulbo-mésencéphalique du tronc cérébral, où elles sont inbriquées avec les représentations sympathiques centrales ; cette interdépendance est encore renforcée par l'action du tonus sympathique périphérique et de l'adrénaline circulante, sur les formations du tronc cérébral dont dépendent les composantes somatiques de la lutte contre le froid ».

Cependant, l'importance relative de ces deux éléments variera selon l'espèce considérée : le Lapin, chez qui le frisson est inexistant excepté pour des froids excessifs, réagit surtout par une augmentation

de ces oxydations (SCHAEFFER et LE BRETON [**213**]) ; pour d'autres espèces comme le Chien, la régulation hormonale y est peu importante, et l'animal lutte contre l'abaissement de sa température centrale par le frisson qui gagne tous les métamères (CHATONNET [**43**]).

*
* *

Etant donné le choix du Lapin comme animal d'expérience pour notre travail, et l'importance dévolue à la régulation chimique dans le maintien de son homéothermie, nous indiquerons brièvement par quels mécanismes l'adrénaline intervient dans la thermogenèse de réchauffement.

Très longtemps, on attribua au catabolisme des glucides l'accroissement du métabolisme enregistré après l'injection d'adrénaline. Mais, bientôt, on mit en évidence le rôle secondaire des hydrates de carbone (CORI et CORI [**67-68-69**]), tandis qu'on octroyait la première place à une oxydation préférentielle des lipides catalysées par l'adrénaline (SCHAEFFER et coll. [**212-214**], KAYSER [**134 a**]). Au niveau du métabolisme de base, cette oxydation préférentielle n'existe pas (CLÉMENT [**62-63-64**]). Enfin, très récemment, HAREL [**114-115**] a montré que l'adrénaline, en tant qu'hormone du froid, agissait principalement sur la β-oxydation des acides gras : elle favoriserait la phosphorylation de la protéine-enzyme impliquée dans cette réaction, la faisant passer de la forme inactive en produit actif. Ainsi, deux processus complémentaires seraient impartis à l'adrénaline dans la thermogenèse de réchauffement : mobilisation des acides gras et activation de leur dégradation au niveau du foie.

## B - PERTES DE CHALEUR

En ce qui concerne la lutte d'un homéotherme contre la chaleur, DELL et BONVALLET [**80**] font remarquer « l'inhomogénéité complète des diverses réponses, qui utilisent des mécanismes centraux très disparates ». Pour maintenir sa température à son niveau normal, l'animal aura à sa disposition :

*a)* Dans **le domaine végétatif,** la vaso-dilatation, qui peut relever, comme le remarque DELL, « soit d'une simple diminution du tonus sympathique, soit de phénomènes vasodilatateurs vrais, mettant éventuellement à contribution des fibres passant par les racines postérieures, la sudation, mise en jeu au moyen d'un médiateur cholinergique (1) par des fibres cheminant avec le sympathique, des mouvements d'eau dont certains sont réglés activement par le système supra-optico-hypophysaire ».

(1) Notons que, si chez l'Homme la sudation est cholinergique, chez le Cheva elle est adrénergique.

*b)* Dans **le domaine somatique** : la polypnée thermique, l'augmentation de la surface de déperdition par réflexe postural, l'absence de mouvements, c'est-à-dire de travail musculaire.

Remarquons que, hormis quelques espèces où la sudation est importante (Homme, Cheval), la plupart des autres, notamment les animaux à plumes et à poils (Chien, Lapin, Pigeon), maintiendront efficacement leur homéothermie par la polypnée thermique entraînant l'augmentation de la vaporisation de l'eau au niveau du poumon.

La quantité d'eau émise par un homéotherme est en effet un facteur primordial du maintien de sa température centrale. On sait que la vaporisation d'un gramme d'eau nécessite 0,5 Calories. De plus, MAYER et NICHITA [**175**] ont montré que, dans les conditions du métabolisme de base, l'émission d'eau suit la loi des tailles et, pour une espèce donnée, est aussi caractéristique que la consommation d'oxygène. Il s'ensuit que le rapport $\frac{H_2O}{O_2}$ est constant et, le plus souvent, voisin de l'unité (Lapin 1,02 à 18°) pour des conditions hygrométriques données. Si la température s'abaisse au-dessous de la neutralité thermique, le rapport $\frac{H_2O}{O_2}$ décroît ; comme nous venons de le voir dans le paragraphe précédent, dans ces conditions, $O_2$ augmente et il s'ensuit que la perte de chaleur latente par rapport à la perte de chaleur par rayonnement diminuera beaucoup. Si, au contraire, la température extérieure monte au delà de la neutralité thermique, la perte de chaleur radiante deviendra nulle, tandis que la chaleur latente, c'est-à-dire l'émission d'eau, augmentera considérablement, comme pouvait le faire penser l'augmentation du rapport $\frac{H_2O}{O_2}$ puisque, à ce moment, $O_2$ est constant.

Ainsi, les possibilités d'un homéotherme pour lutter contre la chaleur sont extrêmement réduites, comparées à l'étendue de ses possibilités thermogéniques au froid. Seule, l'augmentation de la thermolyse par augmentation de sa surface déperditrice et de l'utilisation des calories disponibles pour la vaporisation de l'eau, sera efficace dans le maintien de sa température centrale normale ; il ne peut, en aucune manière, abaisser son niveau d'oxydation au-dessous du métabolisme basal.

*
* *

A la lumière de ces quelques données, il est aisé de voir que les agents, dont nous nous proposons d'étudier les modes d'action, ont de multiples points d'attaque possibles pour modifier la thermorégulation du Lapin. Comme dans tout phénomène physiologique, la pluralité d'action est de règle, la solution des problèmes que nous cherchons ne sera, certes pas, facile à dégager, même en s'en tenant à quelques-uns des mécanismes principaux.

CHAPITRE III

# LES HYPERTHERMISANTS ET LEURS MODES D'ACTION

Une classification pharmacologique déjà ancienne de DADLEZ et KOLKOVSKI [**75**], adoptée dans bon nombre de travaux sur les hyperthermies expérimentales, nous guida dans le choix des hyperthermisants. Sachant ce que pouvait avoir d'arbitraire et même d'un peu simpliste une telle classification, mais cherchant des réactifs hyperthermisants à action nettement différenciée, nous avons choisi un représentant des trois classes ci-dessous :

— agents à action centrale : pyrogènes bactériens (vaccins) ;
— agents à action périphérique : phénols dinitrés ;
— agents à action mixte : amphétamines, β tétrahydronaphtylamine et ses dérivés.

Nous avons retenu comme type de chaque catégorie respectivement : le vaccin antigonococcique, le dinitrophénol-2,4, la β tétrahydronaphtylamine.

Il est bien certain que des drogues placées sous un même générique peuvent avoir des points d'attaque différents. Ainsi, parlant de l'action centrale de la première catégorie mentionnée et de celle qu'englobe le terme : action mixte (action centrale plus action périphérique), serait-il préférable de préciser : action se faisant par l'intermédiaire du système nerveux central, sans qu'il s'agisse, pour des agents différents, de l'excitation du même centre nerveux et, **a fortiori,** d'une excitation directe des centres thermorégulateurs eux-mêmes.

De façon analogue, envisageant l'action périphérique du dinitrophénol-2,4, et le second effet des agents à action mixte, il serait vain de vouloir attribuer à l'hypermétabolisme observé les mêmes critères biochimiques.

Nous ferons rapidement le point des modalités d'action des trois hyperthermisants choisis pour cette étude : le vaccin antigonococcique, la β tétrahydronaphtylamine, le dinitrophénol-2,4.

## I. - LES PYROGÈNES BACTÉRIENS : VACCIN ANTIGONOCOCCIQUE

A la classe des hyperthermisants dits centraux, se rattachent de nombreux agents hyperthermisants utilisés à titre expérimental, voire même thérapeutique. Nous citerons pour mémoire : le lait, les infusions de foin [**117**], les macérations de levure [**157-189-223**], le sérum sanguin, les métaux colloïdaux [**122**]. Ces diverses préparations ont un inconvénient majeur pour l'expérimentateur : pour la plupart, l'amplitude des réponses varie d'une préparation à l'autre, et rend difficile une étude suivie s'étendant sur plusieurs années. Nous verrons plus loin, qu'une des raisons qui a fixé notre choix sur le vaccin antigonococcique de l'Institut Pasteur, est la constance du titre des préparations fournies permettant des dilutions contenant, par millilitre, des quantités connues de germes tués.

### A - PRINCIPE ACTIF

Si, volontairement, nous avons conservé à ce chapitre le titre général de « Pyrogènes bactériens », la raison tient aux recherches poursuivies depuis un demi-siècle dans ce domaine, montrant que les fièvres déclenchées par les divers agents mentionnés avaient pour dénominateur commun les endotoxines bactériennes.

**1. - Données bactériologiques.** Dès 1912, HORT et PENFOLD [**121-122**], étudiant les microorganismes susceptibles de donner une réponse fébrile chez le Lapin, montrèrent que l'hyperthermie est déclenchée de façon préférentielle par les bactéries Gram-négatif, les Gram-positif n'étant pas pyrétogènes. Au cours des années suivantes, les études portèrent principalement sur les endotoxines des bacilles Gram-négatif, ceux-ci étant les principaux responsables de la pyrogénéité accidentelle de solutés utilisés en thérapeutique humaine. Cependant, dans des travaux récents, on a pu obtenir des actions semblables à celles des endotoxines, à partir d'autres substances, tels les lysats de streptocoques du groupe A (STETSON [**226**]).

**2. - Données chimiques.** Parallèlement, des équipes de chercheurs s'intéressaient à la composition chimique de l'agent responsable de la fièvre bactérienne. Il ne s'agit pas d'un protide, puisqu'il n'y a que peu ou pas d'azote (CO-TUI et coll. [**71**], ROBINSON et FLUSSER [**202**]). Ces résultats venaient confirmer la suggestion faite, un demi-siècle plus tôt, par CENTANNI [**37**] et, après lui, par JONA [**129**] que la substance des cultures bactériennes responsables de la fièvre n'était pas une protéine et était thermostable. Les investigations ultérieures montrèrent que l'action hyperthermisante des bactéries, ou de leur produit de dégradation, était imputable à un polysaccharide conjugué à un phospholipide et à une protéine pour former l'endotoxine [**21-107-154-178-242**]. La spécificité des diverses endotoxines

serait liée au groupement protéique (WESTPHAL et LUDERITZ [**242**], MORGAN et coll. [**179-180-192**]). Les polysaccharides semblent de composition plus définie : tous contiennent une hexosamine et du glucose, et beaucoup un pentose ou un méthyl pentose : le rhamnose [**12-35-104**]. Le pouvoir hyperthermisant appartient à ce polysaccharide.

Cette purification de plus en plus poussée du principe pyrogène à partir de différentes souches a permis d'utiliser des doses minimales actives extrêmement basses, dont LECHAT [**153**] donne un tableau très significatif dans l'exposé récent qu'il consacre à ce problème.

## B - MODE D'ACTION

### I. - ÉVOLUTION DE L'HYPERTHERMIE

De nombreux auteurs ont signalé [**93-107-108-140-141-145-243-245**] que l'hyperthermie entraînée par les pyrogènes bactériens ou par les endotoxines purifiées, provoque, après un temps de latence de 15 à 18 minutes, une courbe d'évolution pouvant présenter un ou deux maxima. Nous avons retrouvé ces faits avec le vaccin antigonococcique (cf., par exemple, courbe 1, Fig. 33, p. 117). Environ 1 h 30 après l'injection, alors que l'état fébrile est en pleine évolution, un plateau se dessine ; puis, une nouvelle poussée thermique se déclenche pour atteindre son maximum vers 3 h - 3 h 30, avec une hyperthermie de + $1^{o}5$. On assiste ensuite à une chute de la température qui redevient normale aux environs de la septième heure d'expérience.

Notons que des animaux recevant une injection du même lot de pyrogènes (LECHAT [**153**] et nous-même, dans nos essais) peuvent donner également des réponses monophasiques (WHITTET [**243**]). Ceci étant, dans les courbes moyennes représentant un lot d'animaux, certains accidents de l'évolution de la température pourront se trouver atténués ; la construction de courbes individuelles est alors préférable.

Ces anomalies de la réponse thermique à l'action des pyrogènes a donné lieu à de nombreuses controverses, qui n'ont abouti, jusqu'ici, à aucune conclusion réellement satisfaisante. Pour les uns, elles seraient dûes à la présence dans les préparations de deux facteurs à actions décalées dans le temps (KUNISHI [**145**]) ; pour les autres, les faibles concentrations fourniraient des courbes monophasiques, les fortes doses des courbes biphasiques (FUJITAKE [**93**], KOBAYASHI [**141**]). Cependant, reprenant cette seconde éventualité, LECHAT [**153**] n'a pu la confirmer en utilisant le vaccin antityphique para A et para B. Enfin, on a envisagé une troisième éventualité pour expliquer ce phénomène, en faisant appel à un double mécanisme :

— pour les uns, le premier clocher serait dû à une action directe de l'endotoxine au niveau des veinules et artérioles, caractérisée par

des vagues de vasoconstriction (BENNET et CLUFF [**11**], DELAUNAY et coll. [**77**]). Concurremment, les endotoxines lèseraient les leucocytes polynucléaires, libérant une substance qui, elle, agissant secondairement sur les centres, donnerait le deuxième clocher.

— pour les autres, on aurait une action rapide des pyrogènes endogènes libérés, alors que les pyrogènes exogènes injectés ne pénètreraient que lentement dans les centres thermorégulateurs hypotalamiques (WHITTET [**243**]).

A l'appui de cette interprétation, on a pu avancer deux séries de faits :

— la possibilité, pour des Lapins recevant des injections répétées de pyrogènes, d'acquérir une certaine résistance à leur action (BENNET et CLUFF [**11**], LECHAT [**153**]) (résistance des tissus à l'attaque destructrice des agents bactériens).

— d'autre part, on a pu extraire, du sang de lapins rendus fébriles, une substance pyrogène transférable à d'autres animaux, chez lesquels se manifeste une fièvre monophasique (GRANT et WHALEN [**108**], ATKINS et WOOD [**3**]).

## II. - ORIGINE DE L'HYPERTHERMIE

Si la nature du principe responsable de la fièvre est à peu près définie, son mode d'action l'est beaucoup moins. L'hyperthermie a-t-elle pour origine une augmentation du métabolisme cellulaire ou un dérèglement de l'un ou l'autre des centres qui président à l'équilibre thermique ?

### a) Action sur le métabolisme.

L'injection de pyrogènes bactériens à un animal n'entraîne que peu ou pas d'augmentation de la consommation d'oxygène (GRANT [**107**], HILDEBRAND [**118**]). La fièvre résulterait principalement d'une diminution de la perte de chaleur par vasoconstriction des vaisseaux périphériques (GRANT [**107**], RALL et WELLS [**198**]).

Cependant, en 1960, VENULET et DESPERAK-NACIAZEK [**239-240**], opérant **in vitro** sur des mitochondries de foie de Lapin, constatent que des pyrogènes d'**E. Coli** activent la succinodéshydrogénase. Sans nier une action centrale, ces auteurs plaident en faveur d'une action périphérique des pyrogènes.

### b) Action centrale.

Malgré de nombreuses controverses, l'intervention du système nerveux central dans la réponse hyperthermique aux endotoxines bactériennes semble bien maintenant un fait acquis, sans que l'ont ait pu déterminer avec certitude le, ou les, centres intéressés.

α **Preuves anatomiques.**

— La destruction de l'hypothalamus rendant l'animal poïkilotherme, la section de la moelle au niveau de la dernière cervicale et première thoracique font penser à la participation des centres bulbo-protubérantiels, la réponse aux pyrogènes étant éliminée dans ces conditions (CHAMBERS et coll. [**38**]). Cependant, des animaux porteurs d'une section en $C_5$, maintenus à une température de 26°, manifestent une réponse fébrile après injection de lipo-polysaccharides (GOING et MICKE [**106**]).

— Alors que l'injection sous-corticale de vaccin antityphoïdique para A et para B (TAB) se trouve inefficace (KLEYNTJENS [**140**]), l'injection sous-arachnoïdienne provoque une fièvre intense pour des doses 1 000 à 4 000 fois plus faibles que par voie intra-veineuse (BENNET et CLUFF [**11**]).

— L'instillation de TAB dans l'hypothalamus au niveau de la région supra-optique (avec diffusion dans la partie antérieure du troisième ventricule), et dans la région supra-optique (avec diffusion dans le ventricule latéral gauche et la région infundibulaire du troisième ventricule) donne des réponses fébriles rapides et à des doses moindres que par voie veineuse (KLEYNTJENS [**140**]). L'injection de **S. Typhosa** dans le ventricule latéral du Chat déclenche une hyperpyrexie, même après section de la moelle en $C_7$ (SETH et ROBINSON [**220**]).

β **Preuves pharmacologiques.**

Les pharmacologues se sont, eux aussi, attaqués à ce problème et ont tenté, d'une part d'inhiber l'hyperthermie des pyrogènes et d'autre part de la potentialiser.

— **Action d'inhibition** (1) : les sympatholytiques ou l'action sympatholytique de certaines drogues ont surtout retenu l'attention des chercheurs. Selon KRONEBERG et KURBUJWEIT [**144**], l'hyperthermie n'apparaît plus chez le Lapin qui a reçu de l'yohimbine. L'action inhibitrice de la procaïne doit vraisemblablement être liée à ses propriétés sympatholytiques (VASILEV et SAKSONOV [**238**]).

— **Action de potentialisation** : les études la concernant reposent sur le rôle éventuel de médiateurs chimiques au niveau des centres nerveux hypothalamique et réticulaire, tels qu'adrénaline, nor-adrénaline et 5-hydroxytryptamine (sérotonine). Si l'on bloque la destruction de ces amines dans l'organisme par action préalable de l'iproniazide, inhibiteur de la monoaminoxydase (MAO), l'injection de sérotonine au Lapin déclenche une augmentation de l'hyperthermie habituelle de cette drogue, et inverse l'action hypothermisante de la réserpine (PLETSCHER [**194-195**]), drogue qui normalement libère la nor-adrénaline au niveau du cerveau. BACHTOLD et PLETSCHER [**4**], dans ces conditions, avec 1 mg de réserpine, ont enregistré des hyperthermies mortelles. Se fondant sur ces données : blocage préa-

(1) Nous avons particulièrement étudié ce type d'action dont les résultats sont présentés dans la quatrième partie de ce travail.

lable de la MAO par l'iproniazide, et appauvrissement des tissus en nor-adrénaline et sérotonine par traitement à la réserpine, EICHENBERGER et coll. [**85**], GOING [**105**], KRONEBERG et coll. [**144**], VAN GENDEREN et coll. [**98**] ont montré que l'injection de pyrogènes bactériens chez leurs lapins entraînait, dans la première éventualité, une potentialisation de l'accès fébrile, dans la seconde, une non-réponse de l'effet hyperthermisant.

Ces résultats, bien que demandant des données expérimentales complémentaires, font entrevoir, pour les pyrogènes bactériens, une action centrale par des mécanismes biochimiques libérant les amines qui, peut-être, sont responsables d'un certain « tonus » des centres hypothalamiques, intervenant, en outre, dans la thermorégulation.

## C - AGENT REPRÉSENTATIF CHOISI

Pour ce travail, notre choix s'est porté, avons-nous dit en commençant, sur le vaccin antigonococcique de l'Institut Pasteur, dont l'approvisionnement est facile et entraîne des réponses d'amplitude relativement constante chez le Lapin. Il est fourni en ampoules de quatre milliards de germes au millilitre.

Quelle quantité de germes fallait-il injecter? Les études faites par CHARONNAT et LECHAT [**39-40-41**], sur l'évolution de l'hyperthermie en fonction de la dose de ce vaccin injecté par voie intraveineuse au Lapin, montrent que « l'effet n'est jamais porportionnel

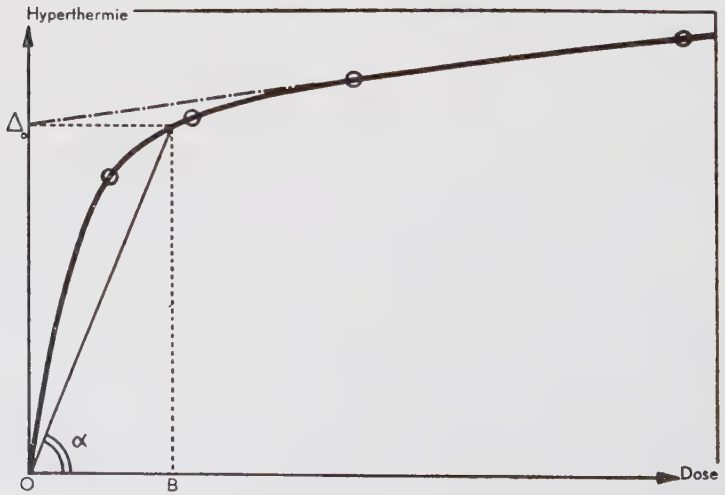



FIG. 5. — Courbe dose-réponse chez le Lapin après injection de vaccin antigonococcique. (In CHARONNAT et LECHAT [**40-41**]).

à la dose » : l'hyperthermie croît d'abord rapidement, puis atteint un palier où la fièvre n'augmente plus guère, malgré les fortes quantités injectées (Fig. 5).

Si l'on poursuit la courbe en injectant des concentrations en germes de plus en plus fortes, LECHAT [**153**] constate une diminution de l'action fébrile donnant à la courbe dose/action une forme en cloche (1). Nous référant à ces observations, nous avons utilisé dans nos essais la dose intraveineuse de cent millions de germes/kg (valeur qui se situe à l'amorce du palier de la courbe) en solution dans du sérum physiologique apyrogène.

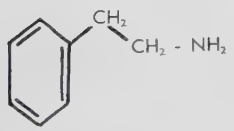
Les résultats obtenus sont présentés dans les courbes 1 des différentes figures de la quatrième partie, se rapportant au vaccin antigonococcique (p. 116).

*
* *

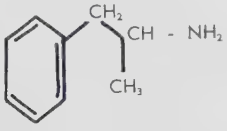
## II. - LES AMINES SYMPATHOMIMÉTIQUES :

### LA β TÉTRAHYDRONAPHTYLAMINE

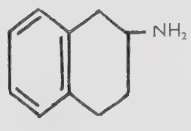
La β tétrahydronaphtylamine (β THN) (2-amino-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène, ou amino-2-tétraline, encore appelée tétramine) est une amine sympathomimétique qui, tant par son analogie structurale que par ses propriétés pharmacodynamiques, se rapproche de la phényléthylamine et de la benzédrine (voir formules).




β Phényléthylamine




Phénylisopropylamine ou Benzédrine



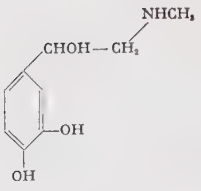

β Tétrahydronaphtylamine

Ces trois corps ont comme dénominateur commun des propriétés amphétaminiques — se traduisant par une hyperactivité musculaire et de l'hyperthermie — et sympathomimétiques, plus ou moins accentuées selon la substance considérée.

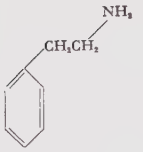
---

(1) L'auteur signale que cette forme de courbe dose-réponse différencie les hyperthermisants centraux et périphériques. Ces derniers, en effet, ont des réponses fébriles croissant avec la dose jusqu'à la mort de l'animal.

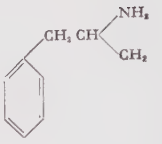
## TABLEAU II



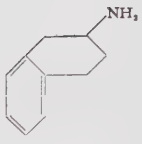

Adrénaline




phényléthylamine

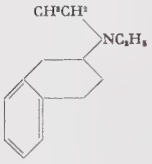



phénylisopropylamine
amphétamine

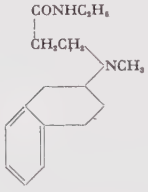



2-(tétrahydro-1, 2, 3, 4-naphtyl)-amine

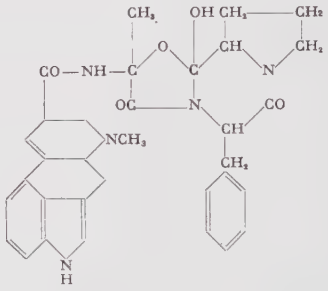
| | | | |
|---|---|---|---|
| Effets sympathomimétiques : | +++ | ++ | ++ |
| Effets amphétaminiques (hyperactivité centrale, hyperthermie) | — | — | ++ |
| Effets sympatholytiques : | — | (+) | + |




2-(tétrahydro-1, 2, 3, 4-naphtyl)-diéthylamine (843 I. S.)




N-(2-tétralyl)-N-méthyl-N'-éthyl-alaninamide (916 I. S.)




Ergotamine

| | | | |
|---|---|---|---|
| Effets sympathomimétiques : | (+) | — | (+) |
| Effets amphétaminiques (hyperactivité centrale, hyperthermie) | +++ | — | (+) |
| Effets sympatholytiques : | ++ | ++ | +++ |

*Passage par échelons successifs de complexité croissante de la phényléthylamine aux alcaloïdes de l'ergot. Comparaison des activités sympathomimétiques, amphétaminiques et sympatholytiques. (D'après BOVET et BOVET-NITTI* [**26-31**]*).*

A la suite de recherches sur les sympatholytiques et ocytociques de synthèse dans la série de l'ergotamine, BOVET [**23**] en vient à considérer le squelette de la β THN comme représentant « un élément essentiel de l'amide de l'acide lysergique ». Partant de cette molécule relativement simple, BOVET et coll. [**23-27-30-31**] synthétisent des corps de plus en plus complexes, dont l'effet sympatholytique va croissant au détriment des propriétés sympathomimétiques et amphétaminiques de la β THN. Au cours de ce travail, BOVET et coll. [**28-30**] montrent que de fortes doses de β THN manifestent une action sympatholytique, entre autres sur la pression artérielle du Chien.

Ces divers éléments amènent les auteurs [**26-27**] à envisager le problème sous un aspect plus général : partant de l'adrénaline, médiateur chimique du système sympathique, classant les molécules dans un ordre de complexité croissante à partir de ce noyau, jusqu'aux alca-

loïdes de l'ergot (Tableau II), ils constatent que les propriétés sympathomimétiques s'atténuent au profit d'une exaltation de l'activité sympatholytique. Avec la phénylisopropylamine, la β THN et ses dérivés, se manifeste une excitation cérébrale intense.

Ainsi, la β tétrahydronaphtylamine se trouve être, en quelque sorte, « une plaque tournante » où se rencontrent, chez un même toxique, des propriétés sympathomimétiques et sympatholytiques, en même temps que des effets sur le système nerveux central. Cette complexité pourrait rendre compte des nombreuses controverses auxquelles le mode d'action de cette drogue a donné lieu.

Pour plus de clarté, nous exposerons successivement les propriétés caractéristiques de la β tétrahydronaphtylamine : a) hyperthermisantes ; b) centrales, englobant son action sur la motricité et sur le système orthosympathique.

## A - ACTION HYPERTHERMISANTE

En 1889, STERN [**224-225**], injectant de fortes doses à des chiens et lapins, mit en évidence cette propriété. Elle se manifeste de façon inconstante suivant les animaux utilisés, leur âge, les conditions de température ambiante : hyperthermisante chez le Chien, le Chat, et le Lapin, elle est sans action chez l'Homme et hypothermisante chez le Cobaye, le jeune Lapin ; chez le Rat, GIAJA et coll. [**102**] montrent qu'elle est hyperthermisante, hypothermisante ou sans action suivant que l'animal est à la neutralité thermique (29-30°) ou à 18°. Cette drogue est également plus active et toxique en été qu'en hiver (STERN [**224-225**]) (1).

Au cours de cette hyperthermie, des mesures calorimétriques (STERN [**224-225**]) et de pléthysmographie de la patte du Chien (JONESCU [**130**]) montrent qu'il y a diminution de la déperdition calorique par vasoconstriction. Ceci est en accord avec des expériences plus récentes de BOVET et VIRNO (1952) [**31**], constatant une élévation de la température centrale et une diminution simultanée de la température cutanée.

Les mesures de la consommation d'oxygène des animaux traités mettent en évidence une augmentation parallèle des oxydations et de la température (MUTCH et PEMBREY [**185**], RÉGNIERS [**201**], BOVET et VIRNO [**31**]), résultats que confirment nos propres expériences. (cf. troisième partie p. 100 et quatrième partie p. 124).

(1) Faits que nous avons retrouvés nous-même chez le Lapin, non seulement avec la β THN, mais aussi avec le DNP, lors des fortes chaleurs. Notons qu'à cette période, les animaux ne se trouvent plus dans des conditions basales (18-25°) où les mécanismes thermo-régulateurs ne sont pas excités normalement.

## B - ACTION CENTRALE

Les propriétés ambivalentes des amphétamines ont incité les chercheurs à en étudier les processus d'action sur les formations réticulées, région qui, nous l'avons vu au chapitre précédent (cf. p. 21 § B), tient sous sa dépendance les excitations motrices et les centres sympathiques.

### 1. - Action motrice.

Les sections pratiquées dans le tronc cérébral à différents niveaux, suivies de l'injection d'amphétamine, ont montré sur l'EEG que l'action de cette drogue, comme celle de l'adrénaline, s'exerçait à travers une stimulation de la formation réticulée (BOVET et LONGO [**29**]). Cette action relève, d'une part des influences rostrales de cette formation et agit en reproduisant sur l'EEG un tracé identique à celui enregistré lors de l'excitation de celle-ci (cf. p. 23) et, d'autre part, des influences caudales : chez le Chat décérébré, son injection provoque la réapparition des réflexes de redressement, analogues à ceux de la stimulation électrique. L'injection préventive, ou simultanée, d'anesthésiques empêche l'hyperthermie de se développer (BOVET et BOVET-NITTI [**25**]). Cet effet se conçoit à la lumière des travaux rapportés par BOVET et LONGO [**29**] : chez l'animal anesthésié (1), « la réaction de réveil, qu'elle soit provoquée par une stimulation sensorielle ou par l'application de stimuli électriques au niveau de la F.R., apparaît profondément altérée » et, dans ces conditions, l'amphétamine, elle aussi, « se montre peu active sur le tracé électrique de l'animal en anesthésie barbiturique ».

D'autre part, si, par l'injection de curarimimétique (*d*-tubocurarine, flaxedil), on inhibe l'hyperactivité musculaire consécutive à l'action analeptique centrale de l'amphétamine (c'est-à-dire que l'on inhibe la stimulation motrice au niveau des effecteurs périphériques en bloquant la transmission neuro-musculaire), l'hyperthermie n'apparaît plus (STERN [**224-225**], BOVET et VIRNO [**31**], CHEYMOL et LEVASSORT [**57-60**]) (2).

### 2. - Action sympathomimétique.

De l'excitation du système sympathique relèvent la vasoconstriction, la mydriase, l'hyperglycémie, observées après injection de β tétrahydronaphtylamine [**25**]. On note aussi une hypertension carac-

(1) Les anesthésiques généraux sont le type même des agents synchronisants (cf. p. 23). (Voir aussi [**167**], p. 79).

(2) Nous avons montré, avec J. CHEYMOL, que l'amphétamine sensibilise le Lapin à l'action de la *d*-tubocurarine et, par voie de conséquence, inhibe la chute de la température habituellement constatée avec cette drogue, la dose d'amphétamine injectée étant moindre pour un même degré de curarisation [**57-60**]. On constate, en outre, que le ralentissement de la chute thermique dûe au curarimimétique seul (diminution de 35,6 %) se fait dans la même proportion où le curarimimétique se trouve sensibilisé (35,8 %).

téristique, bien qu'elle ne soit pas toujours manifeste, chez le Lapin, comme nous avons pu le vérifier nous-même (1).

Cette excitation du sympathique appartient aux influences caudales de la formation réticulée (cf. p. 21), mais la localisation exacte des lieux d'action n'a pu être encore précisée [**29**].

Certains pensent que l'action centrale prolongée est liée au fait que la molécule d'amphétamine n'est pas oxydée par les aminoxydases [**29**].

Quant à l'intervention éventuelle d'un médiateur chimique du cerveau, notamment de la 5-hydroxytryptamine dans les actions centrales de la β THN, les résultats fournis par GADDUM [**96**], PENNEFATHER et THORP [**193**] sont trop fragmentaires pour que l'on puisse actuellement y attacher quelque importance.

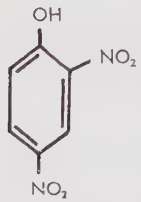
Les symptômes d'activité sympathique et l'hyperthermie de la β THN peuvent être supprimés par certains sympatholytiques, mais non par tous : l'yohimbine, la corynanthine, le prosympal, le 933 F les entravent (SIVADJIAN [**221**], BOVET et coll. [**25-31**]). Parmi ceux-ci, les deux derniers ont une action sédative chez le Lapin. Enfin, selon BOVET et VIRNO [**31**], à la dose de 1 mg/kg intraveineux, la dihydroergotamine n'entrave pas l'hyperthermie, alors qu'à la dose de 10 mg/kg, avec J. CHEYMOL, non seulement nous l'avons inhibée, mais nous avons obtenu une potentialisation de l'hypothermie dûe à la dihydroergotamine (v. quatrième partie, p. 127 § 5).

*
* *

En guise de conclusion, nous ne pouvons mieux faire que de nous demander, avec BOVET [**31**], « comment un antagonisme périphérique sur les médiateurs adrénergiques peut modifier l'évolution de l'hyperthermie de la β THN autrement qu'en attribuant une partie à l'excitation du système nerveux central et une autre à l'hyperfonctionnement de la musculature striée. » Quelques-uns des éléments que nous avons apportés tendent à confirmer cette assertion.

(1) On sait, par ailleurs, que le Lapin est moins sensible que le Chien à l'injection d'adrénaline.

## III. - LE DINITROPHÉNOL-2,4




### A - EFFETS PHYSIOLOGIQUES

Depuis longtemps, on connaît les propriétés toxiques et hyperthermisantes du dinitrophénol-2,4 (Thermol) (DNP), analogues à celles d'autres dérivés nitrés, mais dont l'activité varie suivant l'espèce animale considérée. Les recherches de MAGNE, MAYER et PLANTEFOL [**161-162-163-164-165**] et de leurs collaborateurs [**99-110-111**], chez le Lapin et le Chien, ont fourni une étude très générale des actions toxiques et pharmacologiques du DNP, ainsi que de son métabolisme, dans l'organisme. Les travaux ultérieurs ont confirmé leurs résultats (TAINTER et CUTTING [**229-230**], MURANO et coll. [**184**], NARUSAWA [**186**]). Il ressort de cette étude que l'injection de ce produit, quelle qu'en soit la voie d'administration, entraîne de la polypnée, une élévation de température consécutive à une augmentation du métabolisme et, pour une dose suffisante, la mort à des températures pouvant atteindre 45°, suivie d'un état de rigidité cadavérique immédiat (1).

**1. - La polypnée thermique.**

Elle se déclenche avant même que les effets thermiques du DNP se manifestent (TAINTER et CUTTING [**229-230**], CZARNECKI et RUBEINSTEIN [**74**]). Nous avons refait nous-mêmes l'enregistrement de la respiration du Lapin (2), après injection de cette drogue (Fig. 6) ; on constate une augmentation d'environ 150 % de l'amplitude et de 25 % du rythme au cours des cinq premières minutes.

Cette polypnée semble dûe à une sensibilisation du centre respiratoire à la pression partielle de $CO_2$ (p $CO_2$), plus qu'à une augmentation de la production de $CO_2$ (WILLIAMS et coll. [**244**]).

---

(1) Cette activité hypermétabolisante justifia son utilisation en thérapeutique humaine à partir des années 1933-34, pour combattre l'obésité. Cependant, la toxicité et les effets secondaires, sur les reins et le foie notamment, l'ont fait abandonner.

(2) Pour la technique opératoire, voir deuxième partie, Ch. IV, p. 74 § II.

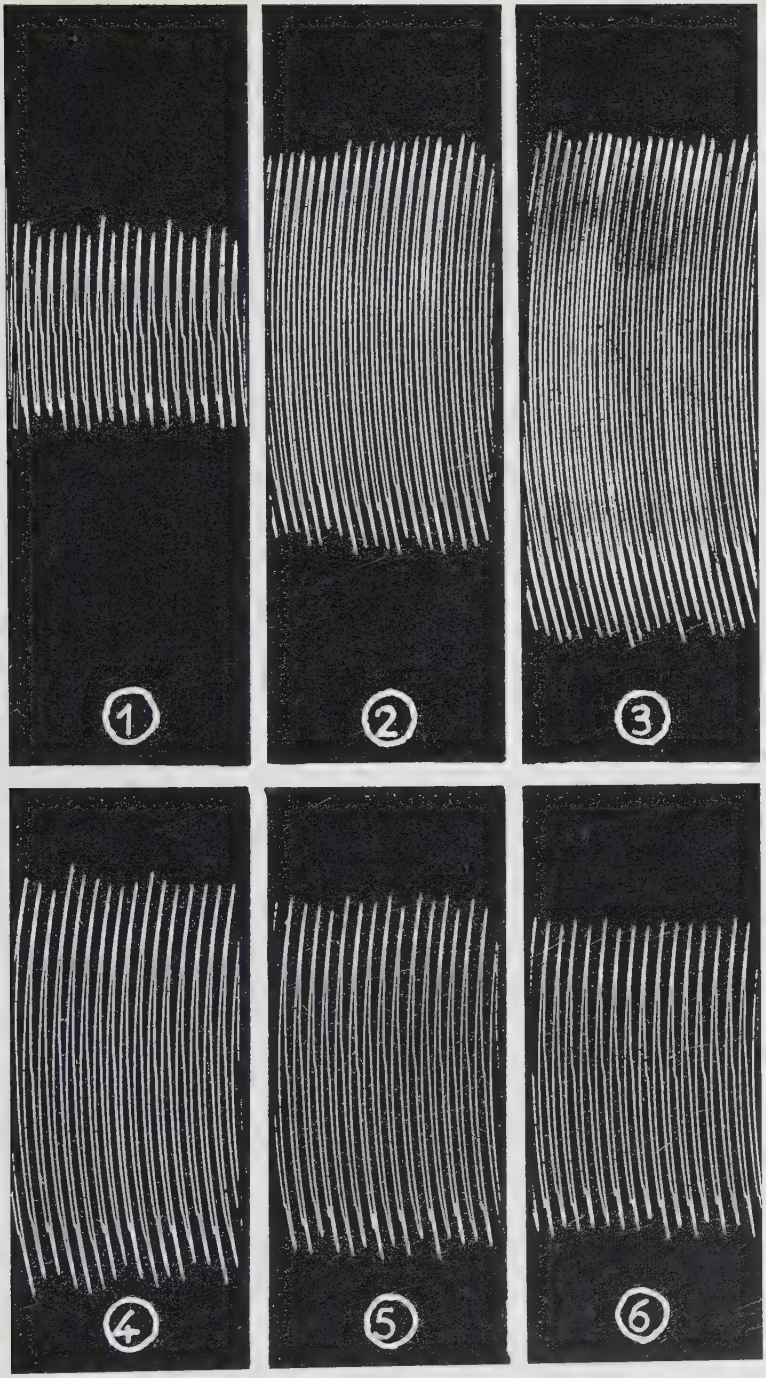



FIG. 6. — Enregistrement de la respiration du Lapin après injection de 25 mg/kg/i/v de dinitrophénol-2,4.

1 : Témoin.
2 : 5 minutes après l'injection de DNP.
3 : 15 minutes —
4 : 30 minutes —
5 : 1 heure —
6 : 2 heures —

**2. - Hyperthermie — Hypermétabolisme.**

L'injection de dinitrophénol à un animal déclenche une hyperthermie rapide, dont l'amplitude est fonction de la dose injectée. La toxicité très grande du produit rend son injection intraveineuse délicate. Chez le Lapin, dans nos expériences, pour la dose retenue de 25 mg/kg intraveineux (1), l'élévation de 1°,1 à 1°,2 au maximum d'action, se situe entre 1 h 15 et 1 h 30 après l'injection; le retour à la normale s'opère vers la sixième-septième heure (v. par ex. p. 134, Fig. 45, courbe 1). Ces résultats furent confirmés, après nous, par les études de NARUSAWA [**186**], opérant sensiblement dans les mêmes conditions.

L'hypermétabolisme, origine de l'hyperthermie dinitrée, est un phénomène trop connu pour que nous nous y attardions (HALL et coll. [**112**], TAINTER et coll. [**231**]). Notons que cet hypermétabolisme peut être potentialisé par l'adrénaline lorsqu'elle est injectée simultanément avec le DNP (HALL et CHAMBERLIN [**111 a**]). Cette synergie se traduit par une hyperthermie plus ou moins augmentée selon les doses d'adrénaline injectée.

La phase de défervescence fébrile peut être accélérée par les vagotoniques et les sympatholytiques (CZARNECKI et RUBEINSTEIN [**74**], FROMMEL et coll. [**89-90-91**]. Ceux-ci n'empêchent pas le déclenchement de la fièvre.

**3. - Action centrale.**

Dans des expériences déjà anciennes, TAINTER et CUTTING [**229**] n'empêchent pas l'hyperthermie par le DNP après excision des centres. De même chez le Chien sans moelle (MORIN et VIAL [**182**]), la fièvre se produit, mais à condition de maintenir les animaux dans les conditions de neutralité thermique.

Cependant, si l'on associe le DNP aux barbituriques — qui eux aussi découplent les réactions de phosphorylations oxydatives (BRODY [**33**]), — on constate, chez la Souris, une potentialisation de l'action anesthésique de 70 à 150 %. On peut ainsi déterminer une anesthésie avec des doses subanesthésiques (BRODY et coll. [**34**]), bien que le DNP ne soit pas dépresseur par lui-même. BRODY reconnaît lui-même que le mécanisme de cette action demeure mystérieux [**33**].

## B - EFFETS BIOCHIMIQUES

Au cours des années 1948-49, les études biochimiques de LOOMIS et LIPMANN [**159-160**] et CROSS et coll. [**73**] apportent des faits vraiment nouveaux sur les mécanismes d'action du DNP. Ces faits

(1) Préparation extemporanée de la solution de dinitrophénol-2,4. Dissoudre 500 mg de DNP dans 25 ml de sérum physiologique apyrogène additionné de 1 ml de soude N/1. Porter à ébullition et refroidir. Amener à pH 7 d'abord avec de l'acide chlorhydrique N/1, puis avec une solution N/10 pour ajuster. Filtrer, compléter à 100 ml avec du sérum physiologique apyrogène, c'est-à-dire que l'on a une solution à 5 ml = 25 mg. Pratiquer l'injection en 5 minutes.

n'infirment pas les résultats pharmacologiques antérieurs, bien que des obscurités demeurent dans les processus biochimiques fondamentaux mis en jeu.

De ces travaux, et de ceux réalisés ultérieurement, on peut envisager deux hypothèses pour expliquer le mode d'action du dinitrophénol-2,4 :

1. - Le DNP découple les réactions d'oxydation et de phosphorylation essentielles pour les transferts d'énergie sur les liaisons phosphates riches en énergie (LOOMIS et LIPMANN [**159-160**], CROSS et coll. [**73**]). Ce couplage permet normalement que l'énergie chimique soit transformée en énergie mécanique, lumineuse, chimique, etc., ou utilisée pour d'autres synthèses.

Au cours du catabolisme glucidique, pour un atome d'oxygène consommé, on a, en général, formation de trois liaisons phosphate riches en énergie (quelquefois deux, suivant le système considéré), d'où $\frac{P}{O} = 3$. La Fig. 7 schématise ces données. Si le couplage des

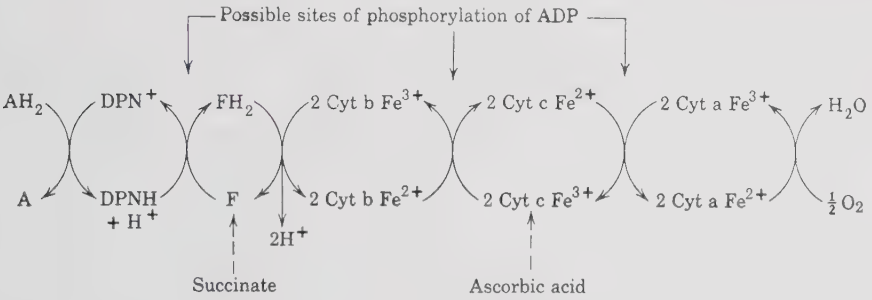



Fig. 7 — Stades possibles de couplage de la phosphorylation avec le transport d'électrons dans les mitochondries de foie. (In FRUTON et SIMMONDS [**92**], p. 371).

réactions d'oxydation et de phosphorylation ne se fait pas, $\frac{P}{O}$ s'abaissera. Il y a alors augmentation des oxydations totales, mais l'énergie libérée, ne pouvant être utilisée pour les synthèses ou le travail musculaire, se dégage sous forme de chaleur.

2. - Le couplage a lieu, mais l'action du DNP consistera en une disfonction hydrolytique de l'activité du système enzymatique qui, normalement, assure le transfert réversible du phosphore d'un ester phosphorique riche en énergie, formé pendant le transport d'électrons, sur l'ADP, accepteur final. Ce développement d'une activité ATPasique en présence de DNP (activité habituellement très faible) entraîne, du fait de l'hydrolyse au cours de la formation d'ATP, un gaspillage d'énergie libérée sous forme de chaleur (COOPER et LEHNINGER [**65-66**]).

Dans l'un et l'autre cas, le DNP stimule l'oxydation. Cette inhibition de la resynthèse de l'ATP serait en accord avec l'état de rigidité cadavérique immédiat qui suit la mort par le dinitrophénol ; on sait, en effet, qu'une des causes de la fatigabilité musculaire est justement la resynthèse insuffisamment rapide de l'ATP pour rendre possibles les réactions énergétiques normales de la dégradation des hydrates de carbone, au cours d'une nouvelle contraction.

Si l'on cite souvent le dinitrophénol-2,4 comme type des substances de découplage des réactions d'oxydation et de phosphorylation (1), il ne faudrait pas en inférer que toutes les substances possédant cette propriété agissent par les mêmes processus. La thyroxine, par exemple, souvent mise en parallèle avec le DNP, découplerait les réactions par son activité sur la perméabilité de la membrane des mitochondries (BRODY [33] ; ABOOD et ROMANCHEK [1]).

(1) Dans la série aromatique, les dérivés nitrés possédant des propriétés de découplage des réactions d'oxydation et de phosphorylation, voient leur degré d'activité lié dans une certaine mesure à certaines propriétés physiques. Ainsi, le DNP le plus actif de tous, a aussi le plus grand moment dipolaire, les propriétés hydrophobes et lipophiles les plus accentuées (ABOOD et ROMANCHEK [1]).

CHAPITRE IV

# LES HYPOTHERMISANTS ET LEURS MODES D'ACTION

D'une façon générale, nous avons fixé comme amplitude de l'hypothermie recherchée une chute de température centrale de — 1°5 à — 2°5 environ, dans la perspective de neutraliser, éventuellement, les hyperthermies obtenues par ailleurs, éliminant volontairement les hypothermies profondes où les réactions physiologiques normales sont trop perturbées.

En ce qui concerne le choix des agents hypothermisants, nous nous sommes proposé d'agir, en premier lieu, sur l'un ou l'autre des deux termes de l'égalité :

THERMOGENÈSE = THERMOLYSE

lorsque les animaux sont placés dans les conditions de neutralité thermique.

— Si on limite la thermogenèse en diminuant la quantité d'oxygène mise à la disposition de l'animal, il s'ensuivra une baisse de la température centrale. Nous avons réalisé ces conditions dans la méthode d'hypoxie (1).

— Si l'on augmente exagérément la thermolyse, au delà des possibilités d'augmentation de la thermogenèse, on obtient également de l'hypothermie. Dans la technique (2) utilisée, refroidissement par circulation d'eau froide dans un ballonnet intragastrique, les effets sont assez différents de ceux auxquels on pouvait s'attendre. Non seulement nous n'avons pas eu besoin d'employer de l'eau très froide, voire glacée, pour déterminer des abaissements thermiques importants, mais, même avec des chutes de température centrale aussi faibles

(1) Voir technique, p. 76.

(2) Voir technique, p. 80.

que celles utilisées, nos animaux n'ont pu récupérer leur niveau thermique initial.

Ces deux procédés d'hypothermie sont groupés sous le générique **d'agents physiques.**

Les critères qui nous ont orientée vers tel ou tel **agent pharmacodynamique** ont pour dénominateur commun, leur influence sur la température centrale se traduisant par une chute de cette température.

A l'origine, pensant que la chlorpromazine inhibait les oxydations, nous l'avions utilisée, avec J. CHEYMOL, comme protecteur contre les hypoxies profondes chez le Rat et le Cobaye [**48**]. Il n'en est rien : les animaux traités meurent plus vite que les témoins. Cet effet est en accord avec les résultats présentés dans ce travail, soit dans les épreuves de métabolisme, soit dans le manque d'action de cette drogue vis-à-vis de la fièvre dinitrée.

Les propriétés antithermiques des **Veratrum** étaient connues dès l'antiquité grecque, si l'on s'en rapporte à la traduction de DIASCORIDE faite par A. DE LAGUNA au XVI$^{e}$ siècle (citée par SALVA [**210**]). Les alcaloïdes isolés au cours des dernières décades, protovératrine A et B, les ont fait utiliser surtout contre les hypertensions résistant à toute autre médication : leurs effets dépresseurs circulatoires à action prolongée pourraient être à l'origine de l'hypothermie observée dans certaines conditions.

La dihydroergotamine retint notre attention pour ses propriétés sympatholytiques.

Enfin, voulant compléter notre investigation par l'influence d'un anesthésique, nous avons choisi l'hydroxydione sodique appartenant à la classe des stéroïdes. Cette drogue étant susceptible de bloquer la thermorégulation au niveau des centres supérieurs, nous avons examiné ses possibilités d'action vis-à-vis des diverses hyperthermies considérées.

Comme pour les agents hyperthermisants, nous mettrons rapidement en relief les particularités de ces divers réactifs capables de guider l'interprétation de nos résultats.

## A - AGENTS PHYSIQUES

### I. - L'HYPOXIE

Au siècle dernier, les premières grandes courses dans les Alpes attirèrent l'attention des savants sur les modifications physiologiques que l'altitude peut entraîner chez l'Homme. Bien des expériences furent tentées au cours de ces randonnées, notamment en ce qui concerne les variations thermiques possibles des individus ; mais les

conditions expérimentales étaient alors très défavorables. Paul BERT, en 1878 [**15**], fit une étude scientifiquement menée dans des appareils de décompression, et confirma ce qui avait été antérieurement noté : une diminution de la pression partielle d'oxygène ($pO_2$) dans l'air inspiré entraîne une chute de la température centrale chez l'Homéotherme (Chien, Lapin, Oiseaux). La pression barométrique n'intervient pas dans les phénomènes observés ; seule, la pression partielle d'oxygène influence la température corporelle (GELLHORN et JANUS [**97**]). Ces résultats ont été confirmés par un nombre si impressionnant d'auteurs qu'il n'est pas nécessaire d'en faire état ici. Nous donnons p. 76-79, les variations de la température centrale du Lapin que nous avons nous-même obtenues, en fonction des altitudes fictives réalisées dans un caisson à dépression.

**a) Actions métaboliques.**

On sait que la rapidité des processus oxydatifs au niveau des tissus est proportionnelle à la pression partielle d'oxygène ($pO_2$) dans le sang artériel. Si la $pO_2$ dans l'air inspiré diminue, le gradient entre la $pO_2$ du sang des capillaires et la $pO_2$ des tissus est réduit, et devient moins efficace pour l'approvisionnement des tissus en oxygène. Il faut y ajouter le rôle de la pression partielle de $CO_2$ ($pCO_2$) sur la dissociation de l'oxyhémoglobine ($HbO_2$) au niveau tissulaire : la réduction de $pCO_2$ par l'hyperventilation qu'entraîne un certain degré d'hypoxie accentuera l'effet de l'abaissement de $pO_2$ en réduisant la dissociation de $HbO_2$.

**1. - Action sur la consommation d'oxygène.**

Elle est variable suivant le niveau de dépression considéré (BOY et CHEYMOL [**32**], ROTHSCHUE [**209**]) :

— pour des altitudes fictives de 5 000 m ($P = 405$ mm Hg et $pO_2 = 85{,}0$ mm Hg), les animaux (Lapin, Cobaye) maintiennent sensiblement leur taux normal de consommation d'oxygène ;

— pour des altitudes fictives de 7 000 m ($P = 307{,}8$ mm Hg et $pO_2 = 64{,}5$ mm Hg), la consommation d'oxygène tombe brusquement de 37 %.

**2. - Action sur le métabolisme azoté.**

Il suit une évolution parallèle : après un séjour de sept heures à 5 000 m, il n'est guère modifié ; mais, dans les mêmes conditions expérimentales, il l'est profondément à 7 000 m (MARCOTTE-BOY et CHEYMOL [**174**]).

**3. - Action sur le métabolisme du phosphore.**

**α) Musculaire.**

A 7 000 m, le métabolisme du phosphore musculaire subit lui aussi des variations importantes. Si l'on considère la répartition du phosphore

en ses trois fractions : phosphagène, ATP, et phosphore minéral, à 7 000 m on trouve une diminution des orthophosphates et de l'ATP et une augmentation du phosphagène, réserve d'énergie; à altitudes fictives plus élevées, 10 000-11 000 m, limites compatibles avec la vie du Lapin, on obtient au contraire un abaissement du taux de phosphagène et d'ATP au profit du phosphore minéral (MARCOTTE-BOY et CHEYMOL [**170-171**]).

Ces modifications seraient liées aux variations du pH et à son action sur l'équilibre.

$$ATP \lesseqgtr PHOSPHAGÈNE$$

Dans le premier cas, la polypnée entraîne un départ exagéré de $CO_2$, d'où alcalose gazeuse. L'alcalinité du milieu déplace l'équilibre vers la droite. Au contraire, dans le second cas, l'oligopnée remplaçant alors la polypnée, on se trouve en phase d'acidose fixe qui s'oppose aux phénomènes de phosphorylation (MARCOTTE-BOY et CHEYMOL [**170-171**]). Dans des expériences complémentaires, les mêmes auteurs [**172-173**] vérifient ces hypothèses en ajoutant de l'anhydride carbonique aux mélanges inhalés dans des proportions variées, et suppriment complètement le phénomène pour 10 % de $CO_2$ dans le mélange. Inversement, ils créent des acidoses fixes ou des alcaloses, chez les animaux témoins par injection d'acide ou de bicarbonate.

Les variations, soit du métabolisme général, soit des métabolismes azotés et du phosphore, chez les animaux soumis à des diminutions de la pression barométrique, permettent de conclure, avec MARCOTTE-BOY et CHEYMOL [**174**], que « la phase d'adaptation de l'organisme à une hypoxie modérée fait place à une défaillance pour une hypoxie élevée ».

### β) Dans le cerveau.

Des modifications analogues à celles du muscle ont été observées dans le cerveau ; la phosphocréatine et l'ATP diminuent, alors que le taux de phosphore minéral augmente (THORN et coll. [**234**]). La baisse du métabolisme des phospholipides précède celle des acides nucléiques et des phosphoprotéines dont l'hypoxie altère la synthèse au niveau cellulaire (PALLADINE [**190**]).

La diminution de l'ATP pourrait être liée à la disparition de certaines fonctions du cerveau et à une inexcitabilité dans certaines conditions (ALBAUM et coll. [**2**]).

*
* *

Notons enfin les curieux résultats de DONHOFFER et coll. cités par JARAI [**128**] ; il serait possible de dissocier la chute de consommation d'oxygène et l'abaissement de la température corporelle sous hypoxie, par des lésions épithalamiques bilatérales appropriées, la réponse métabolique à l'hypoxie étant inhibée, mais non l'abaissement de la température centrale.

**b) Action centrale.**

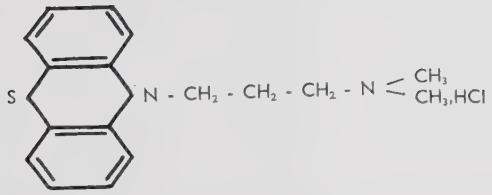
Bien que l'action de l'hypoxie sur l'excitabilité du cerveau ne soit pas bien connue dans ses mécanismes intimes, on peut constater, avec PALLADINE [**190**], « qu'un trouble de l'approvisionnement normal du cerveau en oxygène rompt brusquement l'état fonctionnel du système nerveux central et son métabolisme ».

## II. - LE FROID

La technique utilisée, refroidissement par circulation d'eau froide dans un ballonnet intragastrique, étant en partie originale, et l'hypothermie réalisée de faible amplitude, il ne nous a pas paru nécessaire de nous attarder ici sur ce sujet. Nous nous réservons de discuter les réactions physiologiques observées chez le Lapin soumis à ces conditions expérimentales particulières, à la lumière des résultats que nous avons obtenus. Cet exposé est présenté dans la deuxième partie, section B, chapitre deux, pages 80-92.

# B - AGENTS PHARMACOLOGIQUES

## I. - LA CHLORPROMAZINE




La chlorpromazine (chlorhydrate de chloro-3(diméthyl-amino-3'propyl)-10 phénothiazine) a suscité, depuis son apparition dans la thérapeutique dite de « l'hibernation artificielle », mise au point par LABORIT et HUGUENARD [**146-147-148**], une multiplicité d'études que peu de drogues peuvent revendiquer. Ces recherches nombreuses n'ont pas réussi à clarifier complètement ses modalités d'action. Actuellement, on considère la chlorpromazine comme une molécule à action « multi-focale », qui agirait principalement sur la substance réticulée du tronc cérébral (DONNET [**83**]), entraînant des effets dépresseurs sur le cortex, le système nerveux autonome, le tonus musculaire ; ceci rendrait compte, pour une part, de son action de potentialisation des anesthésiques, et de son activité dépressive sur les centres thermorégulateurs.

**a) Action hypothermisante.**

En ce qui nous concerne, nous avons retenu la chlorpromazine pour son activité hypothermisante propre (COURVOISIER et coll.

[72]). Contrairement à ce que nous avions obtenu avec le Cobaye, et dans une certaine mesure avec le Rat [48], le Lapin s'est avéré très sensible à la chlorpromazine. La Fig. 8 résume nos résultats pour les doses de 1,25 mg, 2,50 mg et 5 mg kg sous-cutanées, enregistrés dans les conditions de neutralité thermique du Lapin (1).

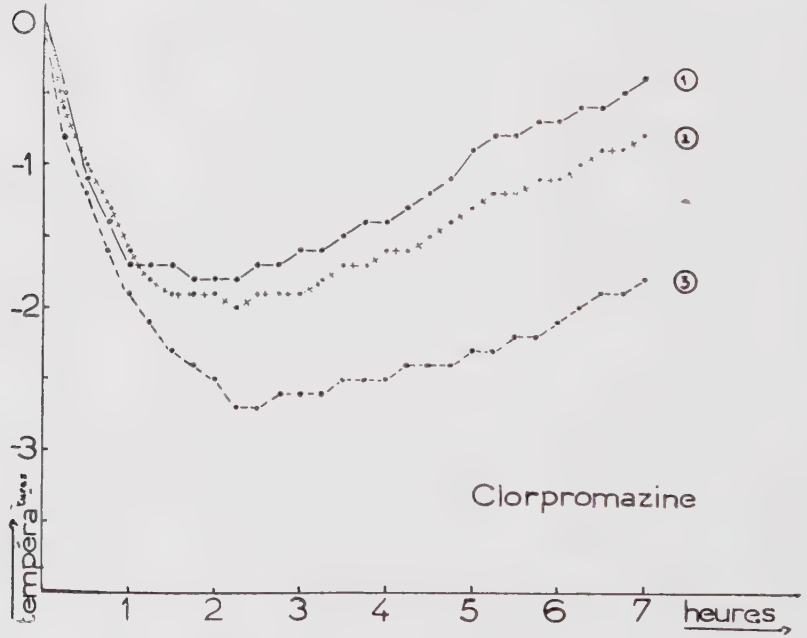



Fig. 8. — Chlorpromazine injectée au Lapin par voie sous-cutanée, au doses de : (1) : 1,25 mg/kg — (2) : 2,50 mg/kg. — (3) : 5 mg/kg.

**Nota :** l'orthographe de la chlorpromazine a subi quelque modification : primitivement elle s'écrivait sans **h**. Ceci explique l'orthographe utilisée sur la figure. L'usage, communément adopté maintenant, lui attribua une lettre supplémentaire.

A quelle cause attribuer l'hypothermie constatée ? On évoqua tout d'abord un effet hypométabolisant, puis une origine thermolytique périphérique. Il semble actuellement que l'action centrale de la drogue soit la principale responsable de cet effet.

**b) Action sur le métabolisme.**

Selon la plupart des auteurs, la chlorpromazine est sans action sur le métabolisme (GIAJA et coll. [**103**], POPOVIC [**196**], CHATONNET et TANCHE [**44**]). Mais COURVOISIER et coll. [**72**] ont trouvé une diminution des échanges chez le Rat.

Que l'on s'adresse aux petits animaux, dont la thermorégulation est défectueuse, ou aux animaux supérieurs (Chien, Lapin), les uns et les autres, après traitement par la chlorpromazine et exposition au froid, conservent leur pouvoir d'augmenter leurs échanges [**103-104**]. Cependant, UNNA [**235**] n'enregistre aucune modification de la

(1) Voir protocole expérimental, p. 67.

consommation d'oxygène malgré la chute de température. Remarquons que la variabilité des résultats tient, pour une bonne part, aux conditions expérimentales différentes utilisées par les auteurs rendant difficile la comparaison des résultats.

**c) Action sur le système nerveux autonome.**

Les essais concordants de CHATONNET et TANCHE [**44**], de CHEVILLARD et GIONO [**46**] font opter pour une augmentation de la thermolyse sans qu'il y ait modification de la thermogenèse. La perspiration insensible cutanée n'est pas en cause (SIVADJIAN [**222**]) ; seule, la vasodilatation périphérique intervient.

Cette vasodilatation ne met que peu, ou pas, en jeu une action sympatholytique de la chlorpromazine. Dans certaines conditions, cette drogue inverse l'effet vasopresseur de l'adrénaline, mais demeure inactive vis-à-vis de la nor-adrénaline (COURVOISIER et coll. [**72**] HAZARD et coll. [**116**], JOURDAN et coll. [**131**], UNNA [**235**]). Toutefois, la spartéine désinverse cette action adrénalinoverseuse, comme s'il s'agissait d'un sympatholytique vrai, type yohimbine. Cependant, l'énervation sympathique (ablation des ganglions stellaire et cervical supérieur) n'empêche pas son action (CHEVILLARD et GIONO [**46**], UNNA [**235**]).

**d) Action sur le système nerveux central.**

Des revues récentes, consacrées à la chlorpromazine (BOISSIER [**20**], BOVET [**29**], GEY et PLETSCHER [**100**], GRENELL [**109**], KILLIAM et coll. [**138**], UNNA [**235**]), on peut retenir très schématiquement :

1. - Son action dépressive sur les centres vasomoteurs et émétisants (1) de la formation réticulée, c'est-à-dire sur les activités caudales de la F.R. (v. page 21).

2. - Une diminution partielle de l'activité rostrale de la F.R. ; elle influence peu la désynchronisation de l'EEG sur les préparations du cerveau isolé si on stimule la F.R. du cerveau moyen, mais l'inhibe profondément si on stimule la région hypothalamique.

3. - L'altération de la réponse aux médiateurs chimiques du système nerveux central, probablement liée à la modification de facteurs structuraux au niveau membranaire des synapses.

Il semble donc que l'on puisse évoquer à la fois l'action sur la région hypothalamique et sur les centres vasopresseurs pour rendre compte de l'effet hypothermisant de la chlorpromazine.

**e) Action biochimique.**

Mentionnons certains aspects encore très fragmentaires de cette action, qui peuvent nous aider dans l'interprétation des résultats de la quatrième partie.

---

(1) Les travaux de BORISON et WANG, cités par BOVET [**29**], ont permis de reconnaître aux émétisants centraux (apomorphine, morphine, digitale, alcaloïdes de l'ergot) une zone commune d'action, la « trigger-zone », chimiosensible, située dans la F.R. et distincte du centre du vomissement. BOVET note l'importance de cette localisation à l'intérieur de la F.R., « en raison des rapports morphologiques et fonctionnels qui la relient aux centres respiratoires, aux centres vasopresseurs et aux systèmes bulbaires facilitateurs et inhibiteurs ».

La chlorpromazine découple les réactions d'oxydation et de phosphorylation dans les préparations « **in vitro** » de mitochondries de foie, mais non celles de mitochondries du cortex du cerveau (différence avec le dinitrophénol-2,4 qui agit sur les deux préparations) (BERGER et coll. [**31**], ABOOD et ROMANCHEK [**1**]). Cet effet sur le découplage est localisé à l'étape de l'oxydation du cytochrome c (v. schéma Fig. 7, page 41). Devant cette anomalie, BERGER et coll. [**31**] pensent que les deux sortes de mitochondries seraient structuralement différentes. Dans ces conditions, la drogue agirait primitivement en modifiant cette structure, et seulement en second lieu sur l'oxydation et la phosphorylation.

Cependant, les expériences réalisées sur l'animal entier ont montré (GRENELL [**109**]) que l'injection de chlorpromazine modifiait sélectivement les concentrations de l'ATP dans les différentes aires du cerveau, chez le Rat ; peu d'augmentation dans le cortex, mais augmentation de 130 % et plus pour la région hypothalamus-thalamus.

Il est actuellement impossible d'établir un rapport entre ces variations de l'ATP et l'activité de la chlorpromazine. Nous nous contentons d'enregistrer ces résultats.

## II. - LA PROTOVÉRATRINE A

### a) Structure chimique.

C'est au XIX$^{e}$ siècle que les chimistes se penchent sur la séparation des divers alcaloïdes du **Veratrum.** En 1890, SALZBERGER [**211**] isole du rhizome de cette plante un produit cristallisé et le nomme Protovératrine. Ce corps est considéré comme homogène jusqu'en 1953, où les travaux de deux équipes de chimistes, STOLL et SEEBECK [**228**] en Suisse, NASH et BROOKER [**187**] en Amérique, travaillant séparément, isolent de l'extrait total deux protovératrines : A et B, et en déterminent la composition chimique. Ce sont deux tétraesters dont l'hydrolyse alcaline et la chromatographie ont permis de mettre en évidence les radicaux suivants :

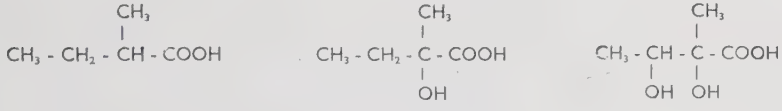
- protovératrine A ($C_{41}H_{63}O_{14}N$) →

1 mol. de protovérine + { 2 mol. d'acide acétique ; 1 mol. d'acide (—)α-méthylbutyrique ; 1 mol. d'acide (+)α-méthylbutyrique }

- protovératrine B ($C_{41}H_{63}O_{15}N$) →

1 mol. de protovérine + { 2 mol. d'acide acétique ; 1 mol. d'acide (—)α-méthylbutyrique ; 1 mol. d'acide (+)α-β-dihydroxy-méthylbutyrique }

Les deux protovératrines se différencient donc uniquement par un hydroxyle dans la molécule du dernier acide.



ac. α - méthylbutyrique. | ac. α - hydroxy- α - méthylbutyrique | ac. α, β - dihydroxy- α - méthylbutyrique

La protovérine est une alcalmine à 27 atomes de carbone comme toutes les alcalmines du **Vératrum,** notamment de la véracévine et la germine de composition très voisine. L'utilisation des techniques modernes de physicochimie a permis d'attribuer à ces bases tertiaires le squelette schématisé formule 1 (JACOBS et coll. [**127**]). Ces divers alcaloïdes se différencient les uns des autres par le nombre d'hydroxyles et leur position sur le noyau, dans la protovérine, on trouve neuf de ces groupements et huit dans la véracévine. Les travaux de STOLL [**227**] ont permis de définir les positions de ces fonctions hydroxylées pour trois alcalmines, entre autres la véracévine (formule 2). Cette dernière semble actuellement la plus proche de celle de la protovérine non encore complètement déterminée.

**b) Propriétés pharmacologiques.**

Du point de vue pharmacodynamique, les protovératrines A et B ont des actions qualitativement identiques, mais différentes du point de vue quantitatif.

1. - **Toxicité :** nos chiffres de toxicité des protovératrines A et B (1) sont nettement différents de ceux publiés par ROTHLIN et coll. [**206-208**], différence dûe probablement aux vitesses d'injection des produits par la voie intraveineuse (Tableau III).

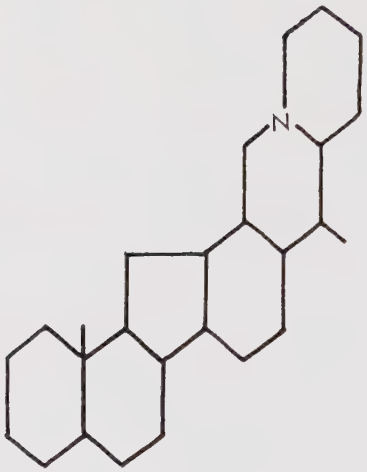
2. - **Hypothermie :** en 1955, VALDECASAS et COMAMALA [**236-237**] obtiennent une hypothermie nette chez le Rat avec les

TABLEAU III

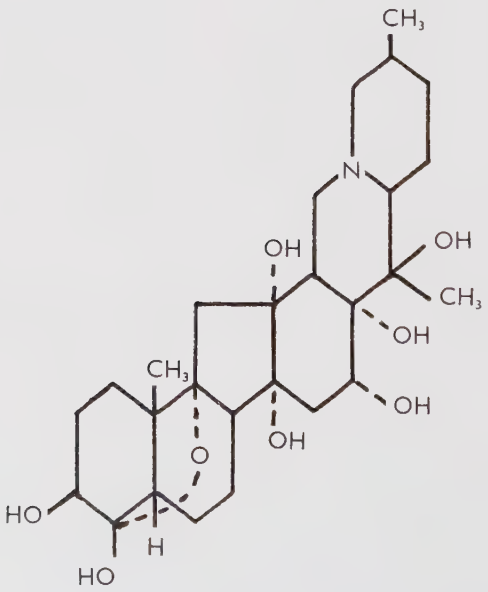
| Auteurs | | Proto A mg/kg | Proto B mg/kg |
|---|---|---|---|
| CHEYMOL & LEVASSORT [**54-56**] | $DL_{50}$ i.v./Souris | 0,045 | 0,065 |
| | $DL_{50}$ s.c./Lapin | 0,250 | 0,170 |
| ROTHLIN et coll. [**206-208**] | $DL_{50}$ i.v./Souris | 0,061 | 0,066 |
| | $DL_{50}$ i.v./Lapin | 0,0235 | 0,040 |

*Toxicités comparées des protovératrines A et B par différents auteurs sur diverses espèces animales par des voies d'administration variées.*

(1) Mis gracieusement à notre disposition par le Professeur E. ROTHLIN, de Bâle.




Formule 1 : Squelette des bases tertiaires polyhydroxylées, selon JACOBS et coll. [**127**].




Formule 2 : Véracévine, selon STOLL, 1954 [**227**].

esters du **Veratrum.** Nous avons repris cette étude avec J. CHEYMOL en nous adressant aux alcaloïdes purifiés, les protovératrines A et B [**54-56**] (1).

Si la protovératrine B (proto B) est plus toxique que la protovératrine A (proto A) chez le Lapin, par voie sous-cutanée, elle est, par contre, moins hypothermisante (2). La dose de 170 µg de proto B donne une hypothermie du même ordre que 50 µg de proto A, mais l'abaissement thermique est plus prolongé. Après un palier, la courbe de retour se rapproche de celle obtenue avec 100 µg de A et l'accompagne jusqu'à la température d'origine (Fig. 9).

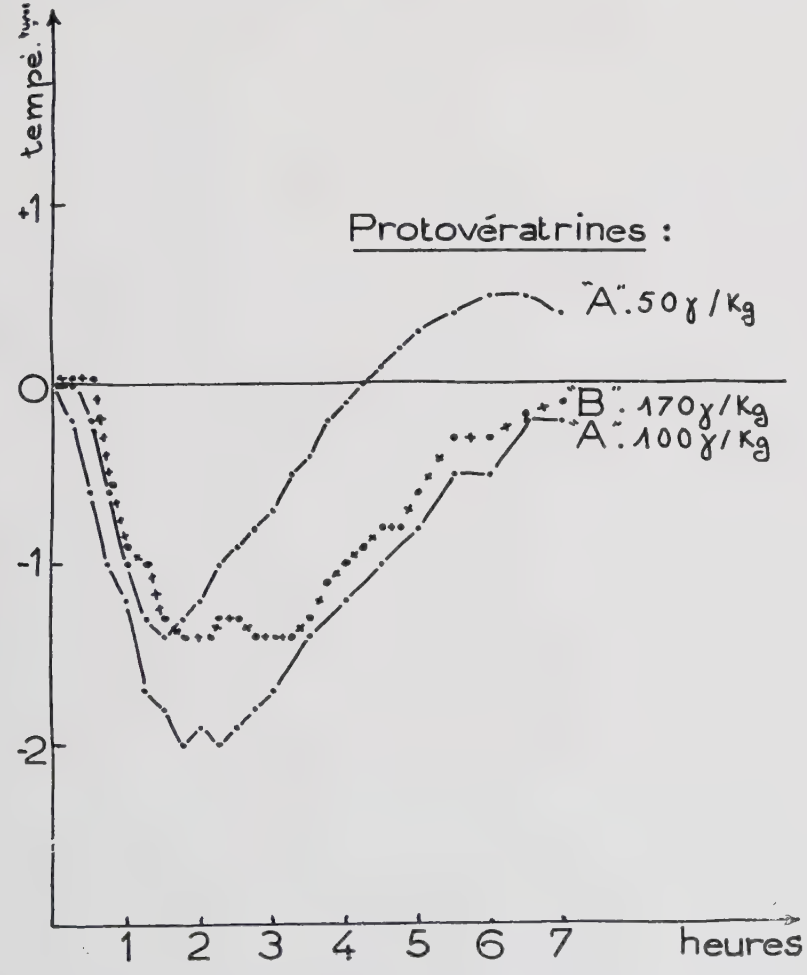



Fig. 9. — Actions hypothermisantes comparées de la protovératrine A et de la protovératrine B, compte tenu des rapports de toxicité.

(1) Préparation des solutions mères : 10 mg d'alcaloïdes dissous dans 1 ml de HCl N/10 + eau distillée q.s. p. 10 ml.

(2) KRAYER [**142**], lui, trouve, pour proto B, une action hypotensive moindre que celle de proto A.

Ayant retenu la proto A pour notre travail (toxicité moindre pour une activité hypothermisante supérieure), nous avons étudié l'effet de doses croissantes de 10 à 600 µg kg par voie sous-cutanée (Fig. 10 et 11). Les doses faibles ne présentent qu'une très faible activité hypothermisante comparée à celle obtenue avec 50 µg. Ces hypothermies sont suivies d'une légère hyperthermie de retour (Fig. 10).

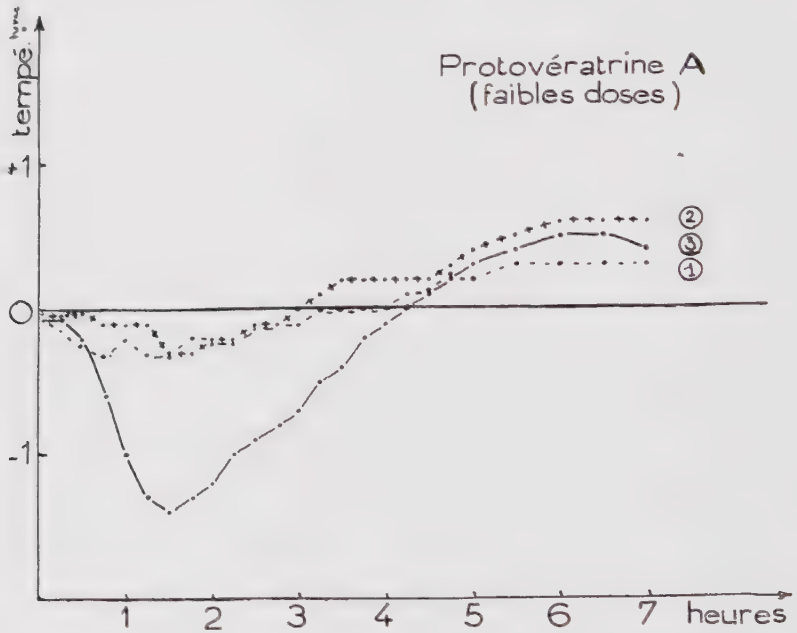



FIG. 10. — Action hypothermisante de la protovératrine A à faibles doses.
(1) : 10 µg/kg. — (2) : 25 µg/kg. — (3) : 50 µg/kg sous-cutanées.

Au-dessus de 50 µg kg, les activités croissent régulièrement avec les doses (50-100-175-250-600 µg kg), atteignant un abaissement thermique de —5° entre la troisième et la quatrième heure pour la plus forte dose (Fig. 11).

### 3. - Action hypotensive et respiratoire.

Les protovératrines entraînent chez tous les animaux une forte chute de tension, constante et prolongée, avec bradycardie et abaissement général du tonus vasculaire (KRAYER et ACHESON [**143**], ROTHLIN et CERLETTI [**206**]) (1). Ces effets sont dûs au réflexe dit de BEZOLD-JARISH : stimulation des terminaisons sensibles situées dans la région coronarienne déterminant une action vagale propre, les chémorécepteurs du sinus carotidien et aortique n'intervenant que pour une faible part dans ce mécanisme, uniquement, semble-t-il, pour compenser l'effet du vague (FERNANDEZ et CERLETTI [**87**]).

(1) Les travaux de KRAYER et coll., ainsi que tous ceux effectués avant 1953, ont été réalisés avec des mélanges des deux protovératrines A et B, mais l'orientation des résultats n'en demeure pas moins identique quant à leur action.

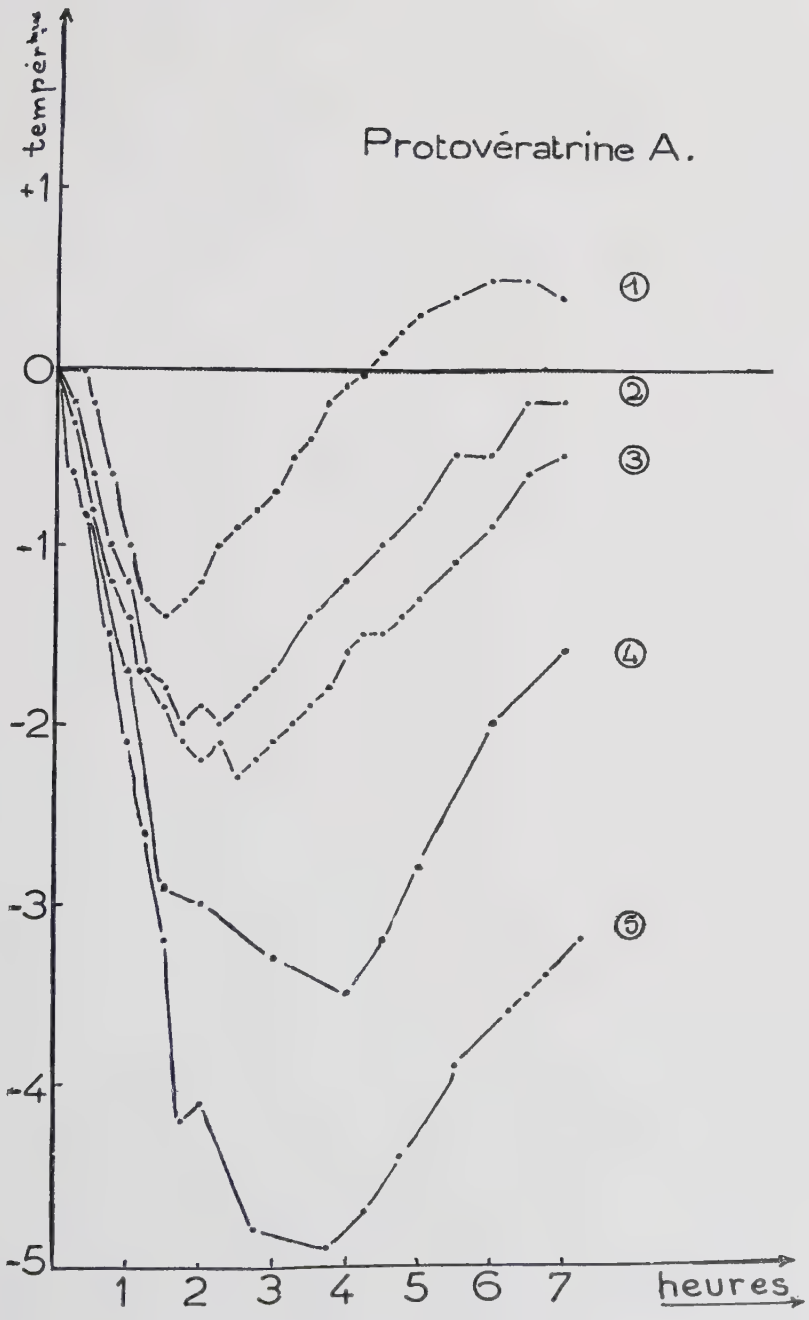



Fig. 11. — Action hypothermisante de la protovératrine A, à différentes doses. (1) : 50 µg/kg. — (2) : 100 µg/kg. — (3) : 175 µg/kg. — (4) : 250 µg/kg (DL 50 s/c Lapins = 5 survies sur 10). — (5) : 600 µg/kg (dose toxique = 1 survie sur 5).

Une action secondaire sur la respiration se manifeste rapidement avec la protovératrine, comme nous l'avons vérifiée nous-même (v. p. 107, Fig. 31). La bradypnée avec des phases d'apnée transitoires serait dûe à un réflexe ayant son origine dans la stimulation des récepteurs pulmonaires par la drogue elle-même. des différences d'intensité pouvant être observées selon les espèces et les doses considérées (ROTHLIN et CERLETTI [**206**]). Aux doses fortes. on retrouve l'action émétisante des digitaliques. Cependant, ROTHLIN et coll. [**208**] signalent que si la protovératrine provoque une dyspnée considérable, la respiration artificielle permet de multiplier par cinq ou six les doses toxiques.

*
* *

A propos de la chlorpromazine. nous avons mentionné. dans la note 1 page 49, la localisation, dans une même zone de la F.R., des centres respiratoires, vasopresseurs et du vomissement.

Un parallélisme existe-t-il entre l'action de la chlorpromazine et de la protovératrine A au niveau de cette zone? Pour l'une et l'autre. on constate :

— une dépression respiratoire et vasomotrice plus ou moins accentuée :

— une action hypothermisante ;

— une action sur le centre du vomissement. l'une étant antiémétique. l'autre émétisante.

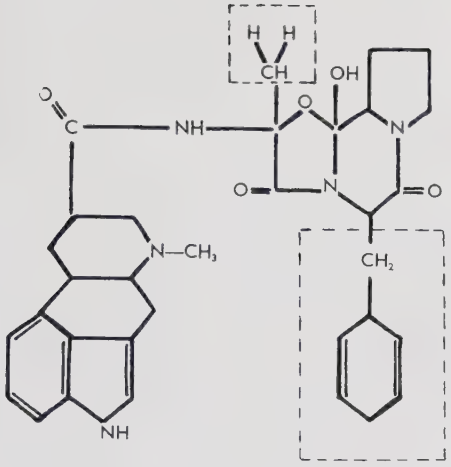
Aucune donnée ne nous permet de dire quel est le mécanisme de l'action centrale de la protovératrine A.

## III. - LA DIHYDROERGOTAMINE

La dihydroergotamine est formée. comme son nom l'indique. par réduction de la double liaison labile de l'ergotamine. Cette double liaison est l'une des cinq que comporte l'acide lysergique dont le noyau forme une partie du squelette de la molécule. l'autre étant une chaîne polypeptidique donnant. par hydrolyse. de l'acide pyruvique. de la proline, de la leucine et de la phényl-alanine. Cette hydrogénation de l'ergotamine entraîne une diminution de la toxicité. la perte de ses propriétés ocytociques sur les muscles lisses. l'exaltation de ses propriétés sympatholytiques (ROTHLIN [**204**]).

**a) Action hypothermisante.**

Cette hydrogénation provoque également l'apparition d'une hypothermie prononcée pour des doses appropriées. alors que l'ergotamine est suivant les doses. hypo- ou hyperthermisante (ROTHLIN [**204**]). Nous avons repris cette étude avec J. CHEYMOL chez le Lapin :




Dihydroergotamine.

la dose de 10 mg/kg de dihydroergotamine intraveineuse (1) provoque une hypothermie moyenne de —1°5 à —1°6, entre 1 h 15 et 2 h 30, suivie d'un retour vers la température normale à peine restaurée à la septième heure (v. p. 119, Fig. 37, courbe 2).

**b) Action métabolique.**

Peu d'auteurs, à notre connaissance, ont étudié l'action de la dihydroergotamine sur les oxydations. ISSEKURTZ et GYERMEK [**126**], chez le Rat anesthésié à l'uréthanne, maintenu à + 29° C, ne trouvent pas de modifications du métabolisme de base avec 0,4 mg/100 g, alors qu'il est légèrement diminué à la dose de 0,6 mg/100 g. Par contre, l'action stimulante du M.B. par la phénylisopropylamine (amphétamine) est inhibée.

**c) Action centrale.**

Qu'il s'agisse des alcaloïdes naturels de l'ergot ou de leurs produits d'hydrogénation, leur action sur l'homéothermie est d'origine centrale. En faveur de cette hypothèse, notons :

— sa suppression par les anesthésiques généraux (ROTHLIN [**203-204-205**]).

— le renforcement de l'action hypnotique et sédative du phénobarbital (ROTHLIN [**205**]).

D'autre part, la dihydroergotamine agit sur les centres vasomoteurs en stimulant les centres vasodilatateurs (ROTHLIN [**203-204**]), effet qui intervient, selon toute vraisemblance, comme composante de l'hypothermie.

(1) Nous avons utilisé le soluté de dihydroergotamine SANDOZ à 2‰ de méthane sulfonate de dihydroergotamine (1 ml =2 mg).

Cependant, à la périphérie, tous les alcaloïdes de l'ergot provoquent une vasoconstriction (études réalisées sur l'oreille isolée du Lapin). Cette action est atténuée avec les dérivés hydrogénés [**204**]. Ceci entraîne ROTHLIN et FANCHAMPS [**207**] à conclure que, pour la dihydroergotamine, il y a compétition entre l'effet central hypothermisant et l'effet périphérique vasoconstricteur.

Notons enfin que la dihydroergotamine bloque, **in vitro,** les effets de la 5-hydroxytryptamine (GADDUM [**95**]). Une étude complémentaire, **in vivo,** serait nécessaire pour envisager un éventuel mécanisme d'action centrale par le blocage de la sérotonine (v. p. 21-22).

En résumé, nous pouvons dire que la dihydroergotamine augmente la thermolyse et, en inhibant les centres adrénalino-sécréteurs, empêche l'animal de restaurer sa température centrale. Mentionnons encore, à propos de l'action sympatholytique de ce corps, les conclusions de ROTHLIN [**204**], selon lesquelles cette activité ne s'exercerait pas seulement « sur les fonctions stimulées par l'adrénaline, mais aussi sur celles qui sont inhibées par elle », c'est-à-dire que l'action s'exercerait sur toutes les fonctions soumises au contrôle du système nerveux sympathique.

## IV. - L'HYDROXYDIONE SODIQUE

Nous avons choisi l'hydroxydione sodique (1) comme anesthésique, en raison des curieuses propriétés liées à sa molécule : malgré son noyau stéroïdique, elle ne manifeste aucune action hormonale, mais possède des propriétés anesthésiante et hypothermisante.

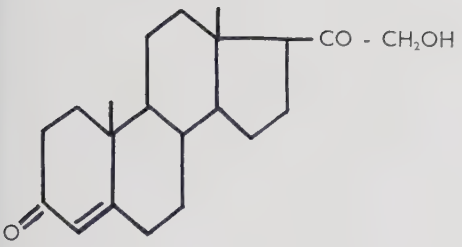
### a) Action anesthésique.

A la suite des travaux de SELYE [**215-216-217-218**], montrant le pouvoir hypnotique et anesthésiant, chez le Rat et certains poissons, de la désoxycorticostérone, de la progestérone et du prégnandiol (v. formules), de nombreuses recherches (2) permirent de mettre en évidence les mêmes propriétés, mais avec une activité plus accusée, dans une molécule synthétique de constitution voisine : le sel de sodium de l'hémisuccinate de l'hydroxy-21-prégnanedione-3,20 (hydroxydione sodique) (voir formule). Cette dernière est totalement dépourvue de pouvoir hormonal (LAUBACH et coll. [**151-191**]. Ses propriétés anesthésiques sont relativement faibles et de courte durée par rapport aux anesthésiques généraux, type barbituriques, qu'elle potientialise par ailleurs.

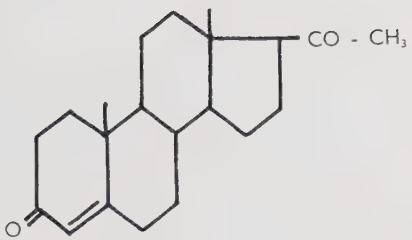
---

(1) Nom déposé : VIADRIL. Produit mis gracieusement à notre disposition par les Etablissements CLIN-COMAR, en flacons de 500 mg d'hydroxydione sodique lyophilisée.

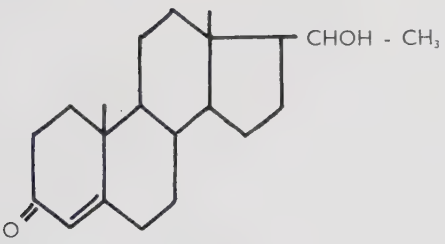
(2) Nous renvoyons, pour plus de détails, à la mise au point de P. DELAVEAU [**78**].



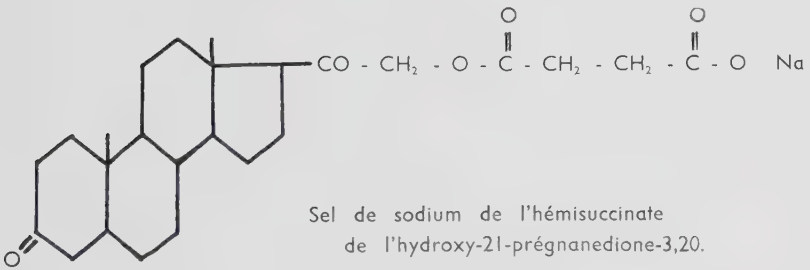

Désoxycorticostérone.



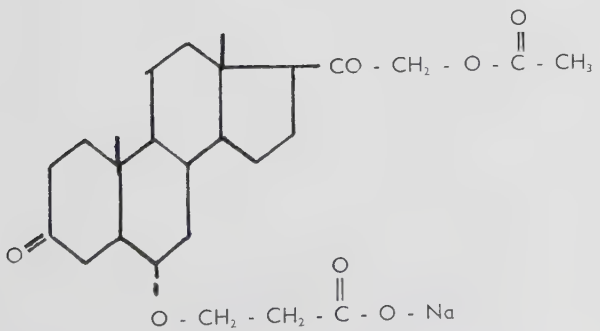

Progestérone.




Prégnandiol.




Sel de sodium de l'hémisuccinate
de l'hydroxy-21-prégnanedione-3,20.




6, 17, 21-triol prégnane-dione (3,20) -
21 acétate-6-hémisuccinate de sodium.

Récemment, des activités en tous points comparables à celles-ci ont été reconnues à un dérivé voisin, le 6, 17, 21-triol-prégnane-dione (3,20)-21-acétate-6-hémisuccinate de sodium (voir formule p. 59), mais son action est moins profonde (HOHENSEE [120]).

Aucune donnée précise ne nous permet de dire si les mécanismes centraux de l'anesthésie par l'hydroxydione sont les mêmes que ceux enregistrés avec les barbituriques, notamment au niveau de la formation réticulée (BOVET et LONGO [29]), mais il est vraisemblable que, comme eux, on puisse la considérer comme un agent synchronisant (cf. p. 23).

**b) Action hypothermisante.**

L'action hypothermisante de l'hydroxydione (LABORIT et coll. [149], CHEYMOL ET LEVASSORT [29]) peut être imputée à un abaissement du tonus musculaire dû à l'anesthésie elle-même et à l'abaissement des métabolismes qu'elle suscite, mais aussi à la limitation de l'apport en oxygène provoquée par la bradypnée [149] qu'entraîne l'injection de cette drogue. Nous avons vérifié cette action chez le Lapin (Fig. 12).

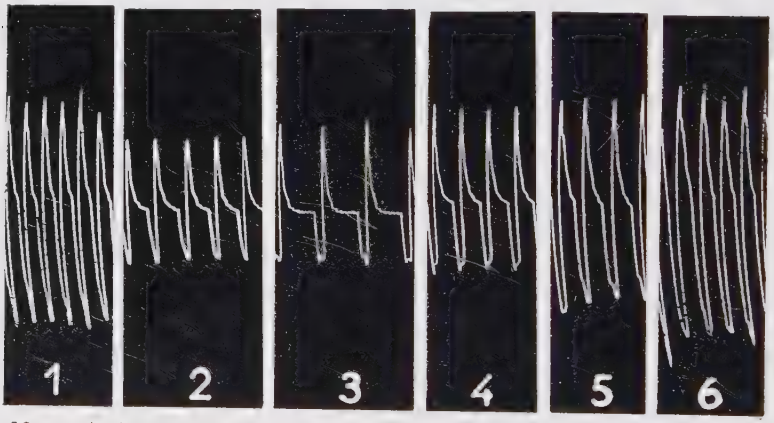
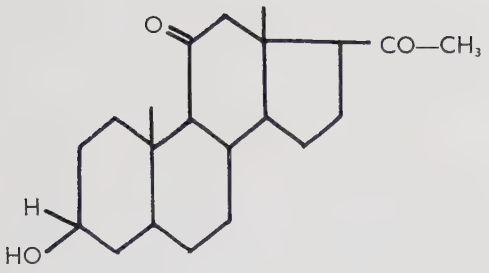



Fig. 12. — Action de l'hydroxydione sodique (20 mg/kg/i.v.) sur la respiration du Lapin (procédé du masque, v. p. 74).

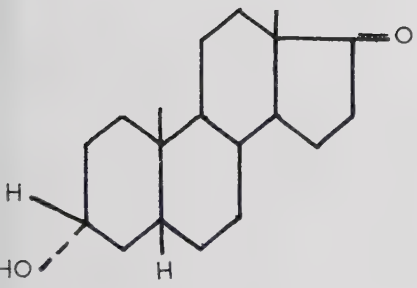
1 : Témoins.
2 : 10 minutes après l'injection.
3 : 30 minutes —
4 : 1 heure —
5 : 2 heures —
6 : 2 h 30 —

*
* *

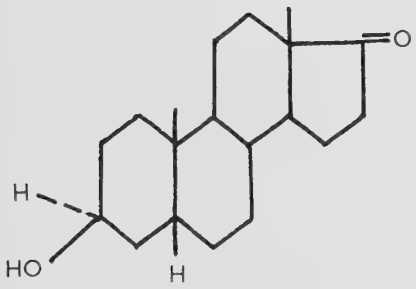
Mentionnons les propriétés hyperthermisantes, cette fois, de certains autres stéroïdes. Injectées chez l'homme par voie intraveineuse ou intramusculaire, la 3 α-hydroxyprégnane-11,20-dione, hormone de synthèse (KAPPAS et RATKOVITS [133]), et la 3 α-hydroxyétiocholane-17-one, métabolite de la testostérone (KAPPAS et coll. [132]) (voir formule), entraînent une fièvre intense, non reproduc-



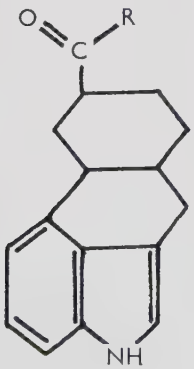

3 α - Hydroxyprégnane-11, 20-dione.




3 α - Hydroxyéthiocholane-17-one




3 β - Hydroxyéthiocholane-17-one.




Acide lysergique diéthylamide (avec R = diéthylamide).

tible chez les animaux de laboratoire. Dans le second cas, les auteurs font remarquer qu'il s'agit bien d'une propriété inhérente à la molécule elle-même, car l'utilisation de l'épimère 3 β-hydroxyétiocholane-17-one (voir formule) est sans effet. Peut-être existe-t-il un lien entre les diverses actions que nous venons de mentionner et les variations thermiques enregistrées au cours du cycle oestral chez la femme.

*
* *

Devant la pluralité d'actions rencontrées avec les molécules à noyau stéroïde, nous faisons nôtre la question soulevée par GRENELL [**109**], à la fin d'une étude sur les drogues psychotropes. Partant de l'hypothèse selon laquelle l'activité de ces drogues tiendrait aux propriétés physiques attachées à leur molécule, et aux modifications que celles-ci pourraient déterminer dans la structure de la membrane neuronique dans divers secteurs du cerveau, il constate que, pour un certain nombre d'entre elles, de très légers réarrangements intramoléculaires font passer la substance du type hallucinogène au type tranquillisant. Prenant le cas particulier de l'acide lysergique diéthylamide (voir formule), et notant que le retournement sens dessus dessous de sa molécule la rapproche de la structure des stéroïdes dont certains possèdent des propriétés hallucinogènes, l'auteur se demande si ce ne sont pas les propriétés stériques des stéroïdes qui seraient à étudier pour tenter d'expliquer ces divers phénomènes.

DEUXIEME PARTIE

# TECHNIQUES UTILISÉES

# A. — MÉTHODES USUELLES

## CHAPITRE I

## CHOIX DE L'ANIMAL

Animal calme, supportant bien les longues immobilisations surtout après une période d'entraînement journalier, le Lapin est classiquement utilisé pour les essais d'hyperthermie et d'hypothermie. Il présente de sérieuses qualités pour une étude sur la thermorégulation : sa zone de neutralité thermique étendue, 18 à 25° C (LE BRETON [**152**]), est située à des températures moyennes facilement réalisables ; l'amplitude de son nycthémère est peu importante, donc permet la comparaison des résultats enregistrés sur une longue période ; il présente une réactivité relativement grande à toute une variété d'agents hypo-ou hyperthermisants. Enfin, émotif mais apparemment peu sensible à la douleur, il est possible de réaliser sur lui de petites interventions sans l'aide d'anesthésique dont l'action sur les centres nerveux peut modifier éventuellement les réponses thermorégulatrices.

Cependant, on doit se souvenir du fait déjà mentionné page 25 : chez cet animal, la thermorégulation chimique est le principal facteur lui permettant de maintenir son homéothermie dans la zone de froid, excepté pour des températures basses. L'impossibilité pour le Lapin de réagir par un frisson, est une des raisons de l'utilisation fréquente du Chien et du Chat dans l'étude des commandes centrales de la thermorégulation, l'un et l'autre manifestant un frisson réflexe.

Notre travail fut réalisé sur des lapins femelles adultes et vierges (1), d'un poids moyen de 2,2 à 2,3 kg. Les animaux de 2,5 à 3 kg, pour l'espèce considérée, sont porteurs d'une couche adipeuse importante ; elle représente non seulement une protection efficace contre la déperdition calorique, mais aussi une masse inerte faisant intervenir la notion de poids « actif » du corps par rapport à la dose de toxique injecté (la dose toxique est souvent abaissée par rapport au poids de l'animal).

Durant leur séjour au laboratoire, nos animaux ont toujours vécu dans des clapiers fermés et climatisés à + 20° C. Leur nourriture est à base de pain, luzerne, carottes et verdure, excepté pour les épreuves de métabolisme basal (v. page 71).

(1) Il n'y a pas de cycle oestral chez la Lapine, ce qui élimine les modifications hydriques rencontrées au cours de ce cycle chez d'autres espèces.

CHAPITRE II

# ENREGISTREMENT DE LA TEMPÉRATURE

## a) Milieu ambiant.

Toutes nos expériences ont été réalisées à une température extérieure voisine de 20° C, c'est-à-dire entre les limites de la zone de neutralité thermique du Lapin, dans une chambre où les courants de convection, pouvant entraîner une augmentation de thermolyse, étaient aussi réduits que possible. En dehors de leur importance dans une étude concernant la thermorégulation, ces conditions expérimentales sont également à préciser pour une étude pharmacologique telle que celle présentée dans la quatrième partie : les drogues peuvent fournir des résultats différents suivant les zones thermiques où sont faites les observations (QUEVAUVILLER et BINET [**197**]).

## b) Dispositif expérimental.

On a enregistré les températures à l'aide de sondes thermo-électriques permettant les prises de la température rectale, intra-musculaire ou intra-péritonéale, selon les conditions expérimentales fixées. Nous avons utilisé l'appareil **CUTITERM** type CTTI, des Etablissements RADIOMETER de Copenhague (cf. page 82, Fig. 23).

La durée de nos expériences étant de sept heures, nous avons jugé préférable de mesurer la température abdominale plutôt que la température rectale. La sonde rectale a deux inconvénients qui se corroborent ; elle gêne la défécation normale (abondante chez le Lapin) et se trouve déplacée, ou expulsée, de ce fait. Dans nos conditions expérimentales, on introduit la sonde par une petite boutonnière latéro-abdominale dans la cavité péritonéale, et elle est fixée à demeure dans cette position, par une bande de sparadrap caoutchouté.

Ces conditons expérimentales nous ont incitée à fixer les animaux sur des grilles à contention, type MALASSEZ, en position de décubitus latéro-abdominal (cf. page 83, Fig. 25). L'emploi d'un tel procédé chez le Lapin, où le comportement postural joue un rôle important comme facteur de régulation thermique, soulève plusieurs critiques : l'augmentation de la thermolyse par l'extension du corps, la stase sanguine, l'écrasement d'une partie du pelage. Nous avons vérifié l'abaissement de la température centrale entraîné par cette position ; les résultats moyens portant sur 20 sujets sont présentés page 77, Fig. 19, courbe 1.

CHAPITRE III

# MÉTABOLISME BASAL CHEZ LE LAPIN

## I. - MATÉRIEL

Le principe de la technique utilisée s'inspire de la méthode de BÉNÉDICT : détermination du métabolisme basal en circuit fermé, une ventilation ramenant sans cesse dans l'espace réservé à l'animal le même air rechargé en oxygène, et débarrassé de l'eau et du $CO_2$ par passage, d'une part sur actigel et d'autre part dans des barbotteurs à potasse.

### a) Dispositif expérimental.

Après de nombreux essais, nous sommes parvenue au montage schématisé Fig. 13.

Un cylindre en verre de 47 cm de long sur 25 cm de diamètre, supporté par deux plaques de matière plastique évidées en leur centre sert de chambre d'expérience.

Deux autres plaques en même matière plastique, mais plus épaisses, dans lesquelles on ménage deux gorges pour l'emboîtement du cylindre de verre et les joints d'étanchéité, ferment les extrémités hermétiquement. Le dispositif de serrage comporte quatre tiges filetées traversant l'ensemble de part en part aux angles, et huit vis papillon (Fig. 14).

La circulation de l'air dans la chambre d'expérience se fait par des ouvertures pratiquées en *(4)* et *(5)*. Elle est assurée dans le circuit par une pompe étanche à membrane P, qu'actionne le moteur M. On mesure le débit de l'air à l'aide d'un débitmètre étalon D (1). Le rhéostat $R_1$, en série avec le moteur M, permet d'en régler la vitesse **ad libitum.**

---

(1) Nous remercions le Professeur BARGETON, du Laboratoire de Physiologie (Faculté de Médecine), d'avoir bien voulu mettre cet appareil à notre disposition pour la durée de l'expérimentation.

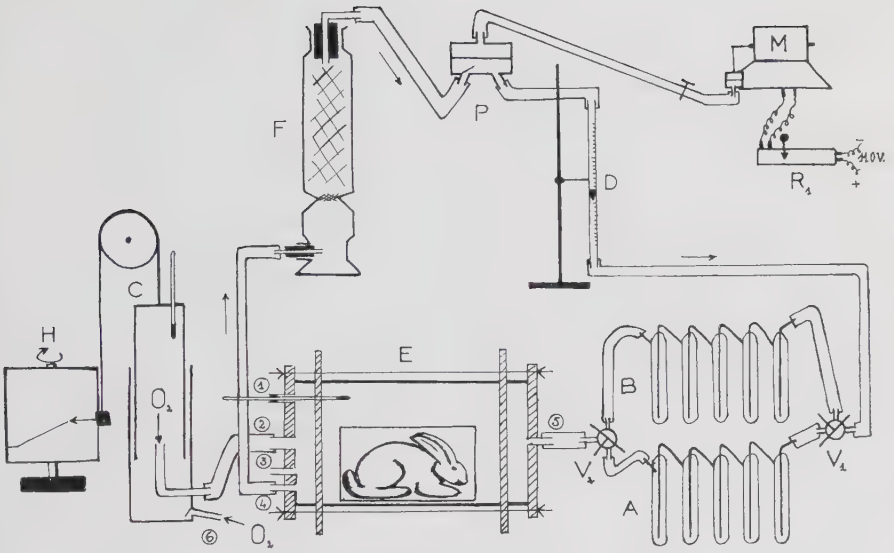



Fig. 13. — Schéma du dispositif utilisé pour les épreuves de métabolisme basal chez le Lapin.

E : Chambre à expérience. - C : Spiromètre. - H : Cylindre enregistreur. - F : Colonne d'actigel. - P : Pompe à membrane. - D : Débitmètre étalon. - M : Moteur actionnant la pompe à membrane. - $R_1$ : Rhéostat réglant la vitesse du moteur. - A et B : Barbotteurs à potasse. - $V_1$ et $V_2$ : Robinets à trois voies permettant d'établir le circuit sur l'un ou l'autre des barbotteurs.

Ouvertures permettant : 1 : le passage d'un thermomètre donnant la température de l'enceinte E ; 2 : la recharge en oxygène ; 3 : le passage du thermocouple et du cathéter utilisé pour les injections ; 4 et 5 : le branchement sur le circuit ; 6 : le remplissage du spiromètre à partir d'une bouteille d'oxygène.

**Nota** : le sens de circulation de l'air est inverse de celui indiqué par les flèches.

Entre la chambre à expérience et la pompe à membrane, une éprouvette à dessécher remplie d'actigel absorbe la vapeur d'eau. Le spiromètre-réservoir d'oxygène, en dérivation sur le circuit, communique par *(2)* avec l'enceinte de l'animal: l'oxygène consommé crée une légère dépression que compense automatiquement l'apport de l'oxygène de réserve. Un style à encre, solidaire du contrepoids du spiromètre, permet de suivre les variations de consommation au cours de l'expérience. Les modifications de pente de la courbe, enregistrées sur un cylindre tournant à très faible vitesse, indiquent l'amplitude de ces variations.

Les robinets à trois voies $V_1$ et $V_2$ permettent d'insérer sur le circuit, alternativement, les barbotteurs à potasse A ou B permettant l'absorption du $CO_2$ dégagé et son dosage volumétrique.

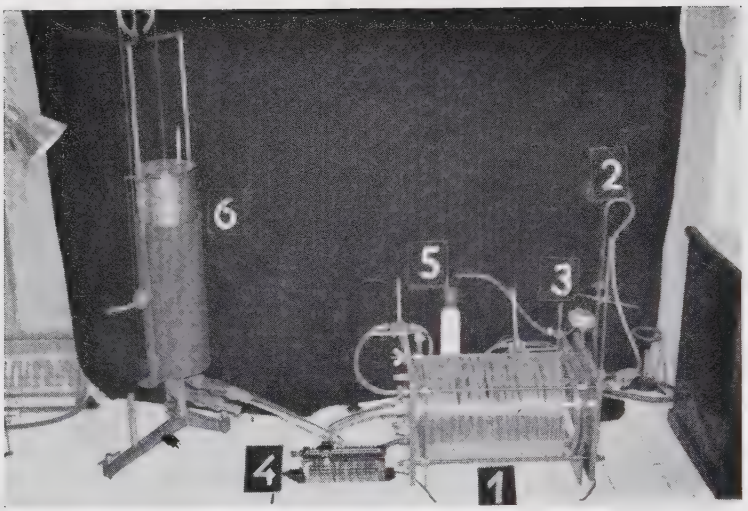



Fig. 14. — Parties principales du dispositif expérimental utilisé pour la détermination du métabolisme basal du Lapin.
1 : Cylindre de verre servant de chambre d'expérience.
2 : Débitmètre étalon D.
3 : Pompe étanche à membrane P.
4 : Rhéostat $R_1$ réglant la vitesse du moteur.
5 : Colonne d'actigel.
6 : Spiromètre.

**b) Dispositif de stabilisation thermique de l'enceinte.**

La zone thermique du Lapin se situant entre 18 et 25° C (v. page 65), nous avons stabilisé la température du dispositif expérimental entre 21°5 et 22°5.

Deux problèmes étaient à résoudre :

1. - Soustraire les calories dégagées par le confinement de l'animal.

2. - Eviter que les variations de la température ambiante extérieure n'influencent la température de l'enceinte.

**Solution du premier point** (v. schéma de la Fig. 15). On enroule dix mètres de tube en polyvinyle à l'extérieur du cylindre de verre. On y établit une circulation d'eau à 20° à l'aide d'une pompe à engrenage G. Les deux thermomètres $T_1$ et $T_2$, gradués en dixièmes de degré, permettent de suivre l'évolution de la température (pratiquement, étant donné le débit important, on ne peut constater la variation thermique de l'eau). Un bain-marie, dont le thermostat est réglé à 20°, sert d'élément stabilisateur de la température du liquide ; un léger courant d'eau froide le traverse de façon continue et une trompe à vide V maintient le niveau constant.

**Solution du second point.** Une plaque de coton cardé, enroulée autour de l'ensemble cylindre de verre et tubulure, isole l'enceinte du milieu extérieur. On ménage une petite fenêtre pour observer l'animal.

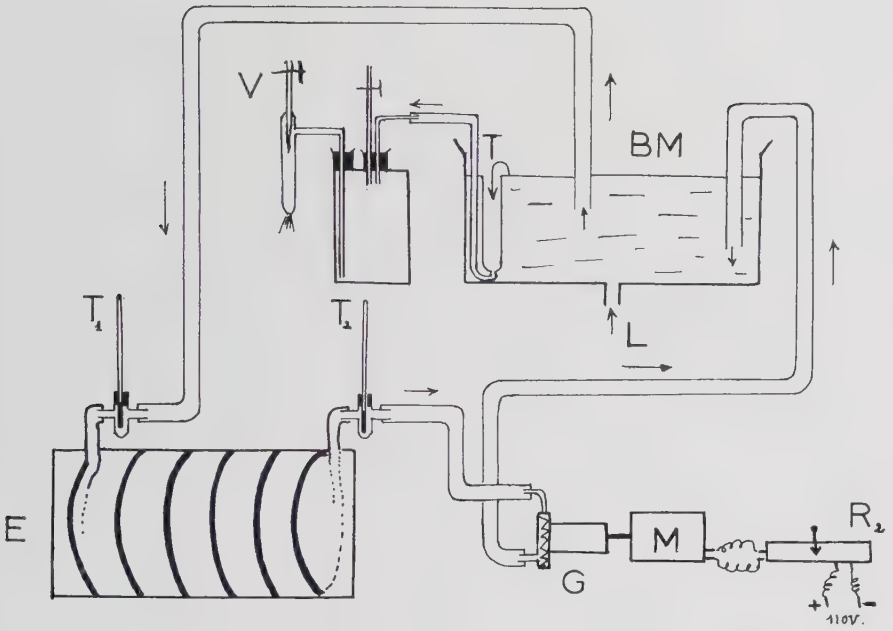



Fig. 15. — Système thermo-stabilisateur de l'enceinte.
E : Enceinte enroulée d'un tube en polivynyle dans lequel circule de l'eau à 20°, et calorifugée avec une plaque de coton cardé.
$T_1$ et $T_2$ : Thermomètres permettant de suivre l'évolution de la température.
B.M. : Bain-marie réglé à 20°.
L : Arrivée de l'eau de ville.
T : Trop plein.
V : Trompe à vide.
G : Pompe à engrenages actionnée par le moteur M.

## II. - PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Les lapins destinés à l'expérience sont mis à un régime comportant de la luzerne sèche, un mélange à volume égal de blé, avoine, orge, et son, de l'eau à volonté et une carotte chaque jour, pendant dix jours au moins avant les premières épreuves de métabolisme. On soumet alors ces animaux à un régime hydrique durant 48 heures avant leur utilisation.

Pour immobiliser le lapin pendant l'épreuve de métabolisme basal, on le place dans une petite cage en grillage, suffisamment grande toutefois, pour ne pas écraser le poil (1). On suit l'évolution des températures rectale et cutanée (pédoncule artério-veineux de la base de l'oreille) avec des sondes thermo-électriques introduites par l'orifice *(3)* dans la chambre à expérience, un bouchon de caoutchouc faisant

(1) Pendant les deux ou trois jours qui précèdent l'épreuve, on place les animaux dans des cages semblables, afin de les habituer aux manipulations et aux bruits environnants.

joint. Un cathéter très fin, traversant également *(3)*, est fixé à demeure et permet de pratiquer les injections intra-veineuses ou sous-cutanées à l'animal sans ouvrir l'appareil. Le tout étant en place, on ferme hermétiquement.

En général, on laisse la température de l'appareil se stabiliser durant 1 h 30 à 2 h, quelquefois plus, si l'animal s'est trop agité (1). Les résultats de cette période sont éliminés. Les enregistrements des deux ou trois heures suivantes servent de témoins fournissant le métabolisme basal du lapin en expérience. On pratique alors l'injection de la drogue à étudier et l'on suit les variations métaboliques qu'elle entraîne.

## III. - LES RÉSULTATS

Nous connaissons la consommation horaire d'oxygène au cours des différentes périodes de l'essai, pour des températures et pressions atmosphériques données (2). Les tables [**42**] nous permettent de ramener les résultats à O° et 760 mm Hg, compte tenu des corrections inhérentes à l'appareil (fournies par les épreuves à blanc), aux variations

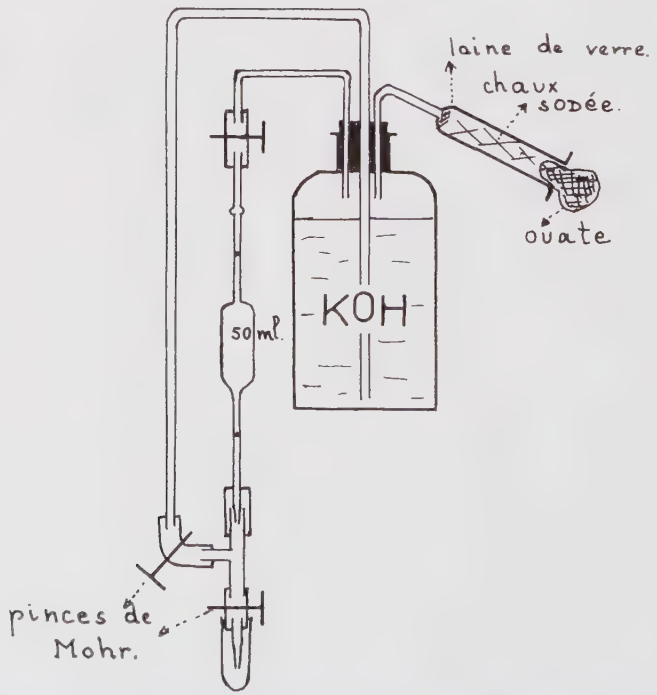



FIG. 16. — Dispositif pour la conservation de la potasse, évitant les possibilités de fixation du $CO_2$ atmosphérique.

(1) Certains animaux ont dû être éliminés en raison de leur agitation.

(2) Les variations de pression au cours des journées d'expérience nous ont été fournies par l'Office National de la Météorologie, relevées à Paris-Montsouris.

thermiques dans l'enceinte et dans le spiromètre. Nous ne donnerons pas ici le détail des calculs, ceux-ci étant classiques.

Le $CO_2$ dégagé est recueilli sur 50 ml de potasse à 40 % conservés à l'abri du $CO_2$ atmosphérique (Fig. 16). Après usage, le contenu des barbotteurs est rincé à l'eau bidistillée (1) et dilué au 1/10. Sur une partie aliquote, on précipite le carbonate sous forme de $BaCO_3$ avec une solution de $BaCl_2$ à 10 % ; on dose en retour la potasse en excès avec l'acide chlorhydrique N/I. Les équations des diverses réactions permettent d'obtenir, par le calcul, la valeur de $CO_2$ fixé par la potasse en un temps donné (1 heure en général) et ramené à 0° et 760 mm Hg.

Le rapport du $CO_2$ dégagé, à l'oxygène consommé, fournit le QR de l'animal. Les coefficients thermiques de l'oxygène correspondant à un QR donné sont fournis par les tables [**42**]. Nous avons pu ainsi obtenir la production calorique par kg/heure de nos animaux et constater les modifications du métabolisme de base du Lapin entraînées par l'injection des diverses drogues étudiées.

(1) Le rinçage des barbotteurs est réalisé à l'aide d'un léger courant d'oxygène privé de $CO_2$ pour accélérer la circulation de l'eau dans les divers éléments.

CHAPITRE IV

# TEST DE SÉCRÉTION DE L'ADRÉNALINE : ENREGISTREMENT DE LA PRESSION ARTÉRIELLE ENREGISTREMENT DE LA RESPIRATION

## I. - ENREGISTREMENT DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

L'animal est placé sur une grille à contention, en décubitus dorsal, la tête maintenue immobile dans un mors de Malassez. Après ouverture longitudinale de la peau du cou et après avoir dilacéré les plans musculaires, on introduit la fine extrémité d'une canule en verre par une incision en T, dans l'extrémité périphérique d'une des carotides. Cette canule est reliée par un tube de caoutchouc chargé de liquide manométrique à un manomètre de Ludwig. Le style inscripteur du manomètre enregistre les battements cardiaques et les variations de pression sur le papier noirci d'un cylindre enregistreur. On ramène alors l'animal en position de décubitus latéro-abdominal, comme indiqué au chapitre 2, page 67, mais en maintenant la tête immobilisée dans l'appareil de Malassez.

Une augmentation brusque du taux d'adrénaline circulante, pour une libération suffisante d'hormone, se traduira par une élévation de la pression artérielle.

## II. - ENREGISTREMENT DE LA RESPIRATION

Nous avons utilisé le procédé du masque (v. Fig. 17). Un petit tronc de cône en carton est fermé à sa partie la plus étroite par un bouchon traversé de deux tubes en verre : l'un est relié par un tube de caoutchouc muni d'une soupape de Verdin à un tambour inscripteur de Marey, l'autre est porteur d'un tube de caoutchouc de quelques centimètres de long dont l'écrasement est réglé par une pince à vis ; celle-ci permet le réglage de la quantité d'air inspiré, c'est-à-dire offre une possibilité d'agir sur l'amplitude du tracé.

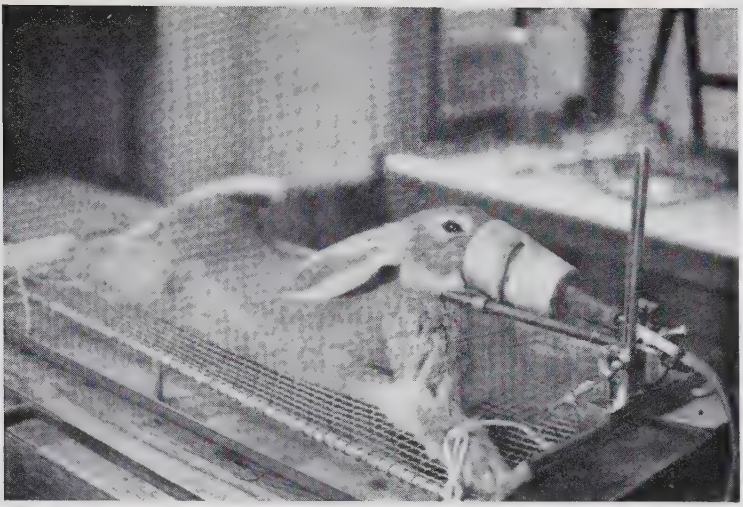


Fig. 17. — Enregistrement de la respiration chez le Lapin. Procédé du masque.

La partie évasée du cornet est garnie au bord interne d'un petit bourrelet d'ouate (fixé par du sparadrap) faisant joint et adapté au museau de l'animal à l'aide du mors de Malassez. L'inscription se fait sur un cylindre enregistreur tournant à une vitesse assez rapide.

Notons que, pour obtenir un enregistrement correct avec le Lapin, il est préférable d'opérer loin du bruit.

# B. — MÉTHODES SPÉCIALES

## CHAPITRE I

## CAISSON A DÉPRESSION

L'hypoxie, telle que nous l'avons réalisée, utilise le caisson à dépression mis au point par CHEYMOL et BRICE [47] (Fig. 18). Ce dispositif permet des réactions physiologiques normales pour des animaux placés dans de telles conditions ; celles-ci sont sensiblement analogues (aux variations de température extérieure près) à celles rencontrées par les alpinistes de hautes montagnes : raréfaction de l'oxygène par dépression barométrique.

Pour suivre l'évolution de la température centrale des animaux au cours des sept heures d'expérience, une sonde thermo-électrique passe à travers un des hublots en plexiglass, l'étanchéité étant assurée par un presse-étoupe.

On enferme dans l'enceinte barométrique l'animal fixé sur l'appareil à contention, la sonde thermo-électrique étant mise en place comme indiquée précédemment. En début d'expérience, on laisse un robinet d'entrée d'air ouvert pour ralentir la vitesse de mise en dépression. Celle-ci s'effectue au rythme de 1 000 mètres en deux minutes. Pour éviter le confinement, on maintient une très légère rentrée d'air. L'altitude étant réglée, un dispositif de coupe-circuit automatique arrête ou enclenche le moteur dès que la pression augmente ou diminue au delà de certaines limites.

Avec J. CHEYMOL, nous avons étudié, en 1954 [**49**], les réactions thermiques des Lapins à diverses altitudes fictives, respectivement : 5 000 m ($P = 405$ mm Hg — $pO_2 = 85{,}0$ mm Hg), 7 000 m ($P = 307{,}8$ mm Hg — $pO_2 = 64{,}5$ mm Hg), 9 000 m ($P = 230{,}4$ mm Hg — $pO_2 = 48{,}3$ mm Hg).

L'ensemble des résultats obtenus est présenté dans la Fig. 19 : l'hypothermie s'accentue en même temps que la pression partielle d'oxygène s'abaisse. Dans le même mémoire, nous avons montré

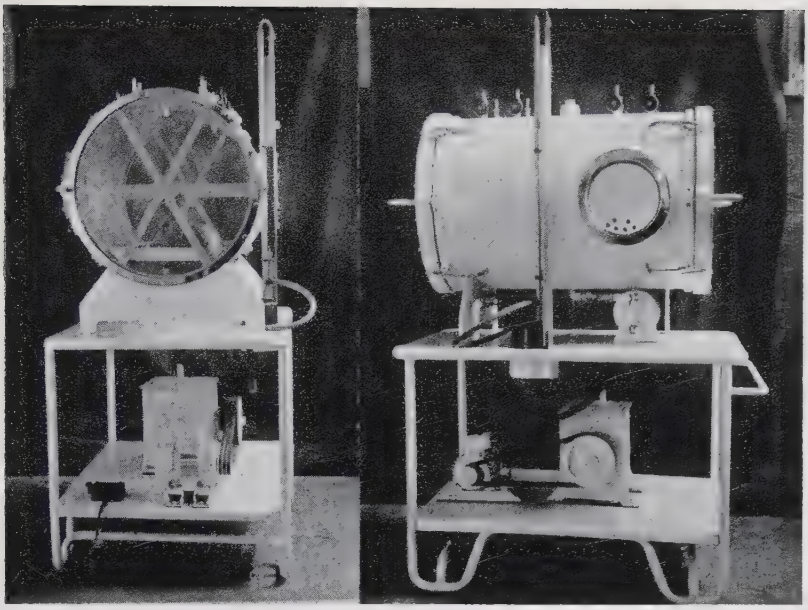


FIG. 18. — Caisson à dépression pour animaux.
1 : Face — 2 : Profil.

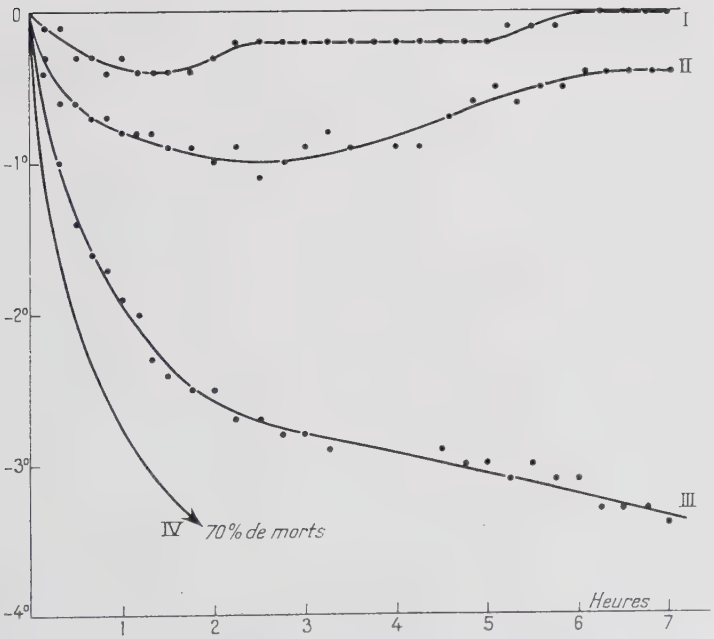



FIG. 19. — Courbes des abaissements moyens de la température centrale du Lapin soumis à des pressions barométriques de :

I - P = 760 mm Hg. - II - P = 405 mm Hg (5 000 mètres). - III - P = 307,8 mmHg (7 000 mètres). - IV P = 230,4 mm Hg (9 000 mètres).

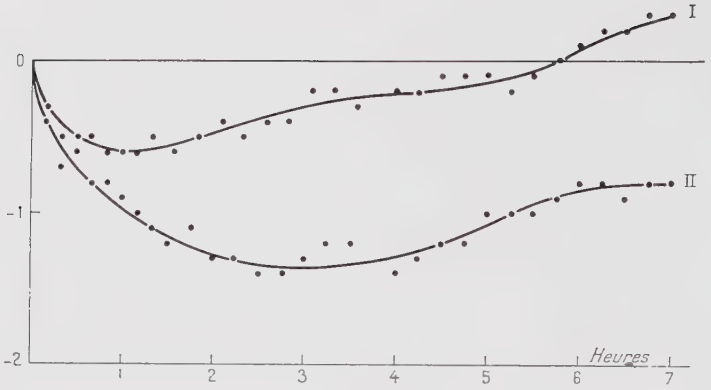



FIG. 20. — Courbes des abaissements moyens de la température centrale à P = 405 mm Hg (5 000 mètres).

I. - Lapins gras (poids moyen : 3,2 kg).
II. - Lapins normaux (poids moyen : 2,3 kg).

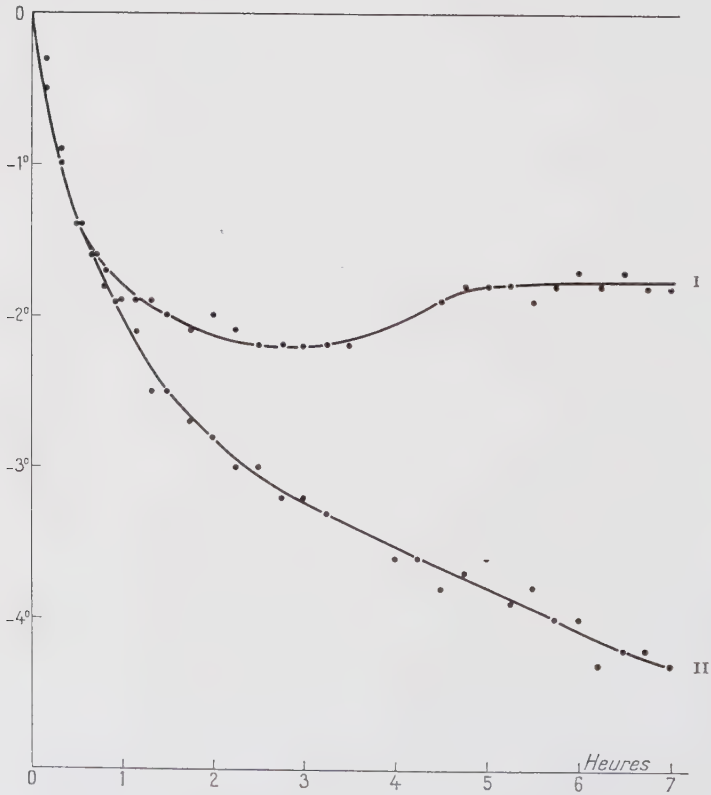



FIG. 21. — Courbes des abaissements moyens de la température centrale à P = 307,8 mm Hg (7 000 mètres).

I. - Lapins gras (poids moyen : 3,2 kg).
II. - Lapins normaux (poids moyen : 2,4 kg).

l'influence des graisses de réserve sur les possibilités d'adaptation des animaux aux altitudes fictives de 5 000 m et 7 000 m. Les Lapins à forte couche adipeuse (3,2 kg en moyenne) — animaux mieux protégés et ayant proportionnellement moins de besoins — après une chute primaire de leur température centrale, rétablissent (5 000 m) ou tendent à rétablir (7 000 m) leur niveau initial ; tandis qu'avec ceux d'un poids inférieur (2,3 kg) — c'est-à-dire, pour l'espèce considérée, en bon état mais non gras — cette récupération se fait mal (5 000 m) ou pas du tout (7 000 m) (Fig. 20 et 21). A la suite de ces observations, nous n'avons utilisé, pour l'ensemble de nos recherches, que des animaux de poids compris entre 2,2 kg et 2,5 kg.

CHAPITRE II

# LE FROID — DISCUSSION DES CALCULS

Le procédé de refroidissement utilisé, dont nous exposerons plus loin le protocole expérimental, se rapproche des techniques d'hypothermie chirurgicale (McMILLAN et MACHELL [**177**], BIGELOW [**16**], DREW [**84**]), en ce sens qu'il est appliqué dans un organe richement vascularisé, très en contact avec le foie et les gros vaisseaux de l'organisme. Les calories se trouvent soustraites au sang sans qu'il y ait, pour autant, manipulation de celui-ci, comme dans les techniques mentionnées. Ce sang refroidi sera le principal facteur responsable de la chute de température chez les lapins, et peut-être la cause indirecte des réactions anormales de la thermorégulation que nous avons constatées.

Après avoir présenté notre dispositif d'expérience et les possibilités de refroidissement qu'il offre, nous discuterons les résultats obtenus et résumerons quelques données physiologiques des animaux sous hypothermie. Ceci nous aidera dans les essais d'interprétation que nous tenterons en associant à l'action du froid celle des diverses hyperthermies envisagées dans ce travail.

## I. - TECHNIQUE DE REFROIDISSEMENT INTERNE PAR CIRCULATION D'EAU DANS UN BALLONNET INTRAGASTRIQUE

Le principe de cette technique fut mis au point en 1954 par KHALIL et McKEITH [**137**] sur le Lapin, puis repris par l'un d'eux sur le Chien [**136**], et essayé ensuite en clinique humaine. L'un des avantages de ce procédé tient au fait que l'eau demeure externe au corps, et « qu'aucune perte d'électrolytes par lavage gastrique ne peut se produire, ni non plus une absorption excessive d'eau ». (KHALIL et McKEITH [**137**]). Dans nos propres expériences, nous avons repris,

en la simplifiant, la technique de ces auteurs. Les modifications apportées visent à diminuer l'encombrement et à faciliter le maniement (LEVASSORT [**156**]). En outre, nous opérons en circuit fermé et à volume constant rendant inutiles les contrôles manométriques nécessités par l'arrivée gravimétrique du liquide dans le ballonnet, comme les pratiquaient les auteurs cités.

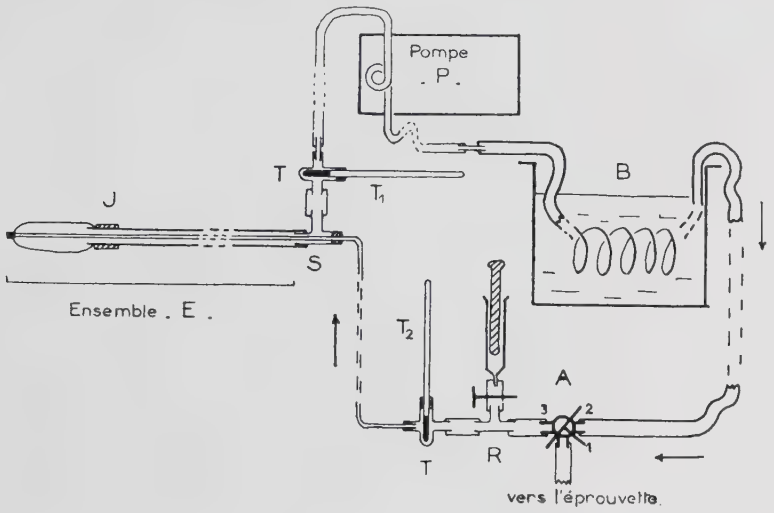



Fig. 22. — Ensemble E : ballonnet intragastrique monté sur la double tubulure concentrique.
S : Tube en T permettant le branchement des tubulures sur les circuits d'entrée et de sortie.
P : Pompe de JOUVELET-HENRY.
B : Bac de réfrigération.
A : Robinet à trois voies mettant le dispositif en communication avec l'extérieur.
$T_1$ et $T_2$ : Thermomètres gradués en 1/10 de degré C.
R : Dispositif supplémentaire pouvant servir éventuellement à la vidange du ballonnet.
→ Sens de circulation en fonctionnement.

### a) Protocole expérimental.

On introduit dans l'estomac du lapin un ballonnet de feuille anglaise, fixé à l'extrémité d'une double tubulure concentrique en polyvinyle, et servant au renouvellement de l'eau (v. Fig. 22 et 23). Une pompe à perfusion de JOUVELET-HENRY permet une régulation facile, et le renouvellement intermittent ou non, d'un volume d'eau donné. Un enroulement de sept mètres de tube en polyvinyle sert au refroidissement du liquide réchauffé au contact de la paroi gastrique. Ce « serpentin » est placé dans un bac dont l'eau est amenée à température voulue par addition de glace ou d'un mélange réfrigérant. Deux thermomètres $T_1$ et $T_2$, gradués en dixièmes de degré, insérés sur les cir-

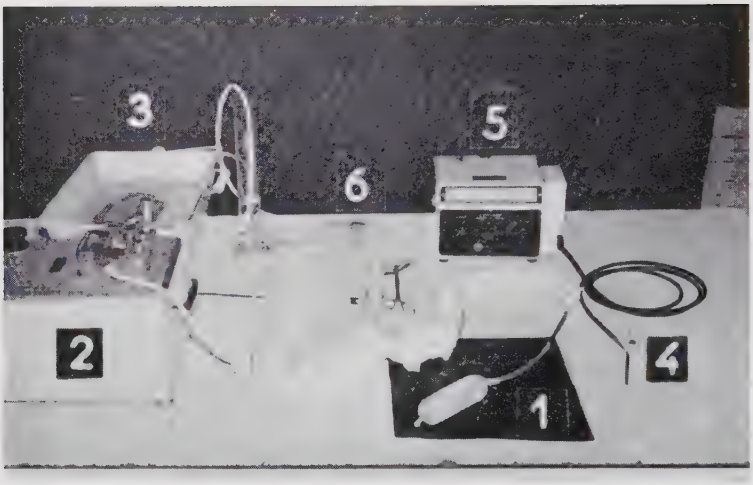



FIG. 23. — Dispositif de réfrigération par voie stomacale.
1 : Ballonnet intragastrique. — 2 : Pompe de Jouvelet et Henry. — 3 : Bac de réfrigération. — 4 : Sonde thermo-électrique. — 5 : Cutiterm CTTI. — 6 : Robinet à 3 voies.

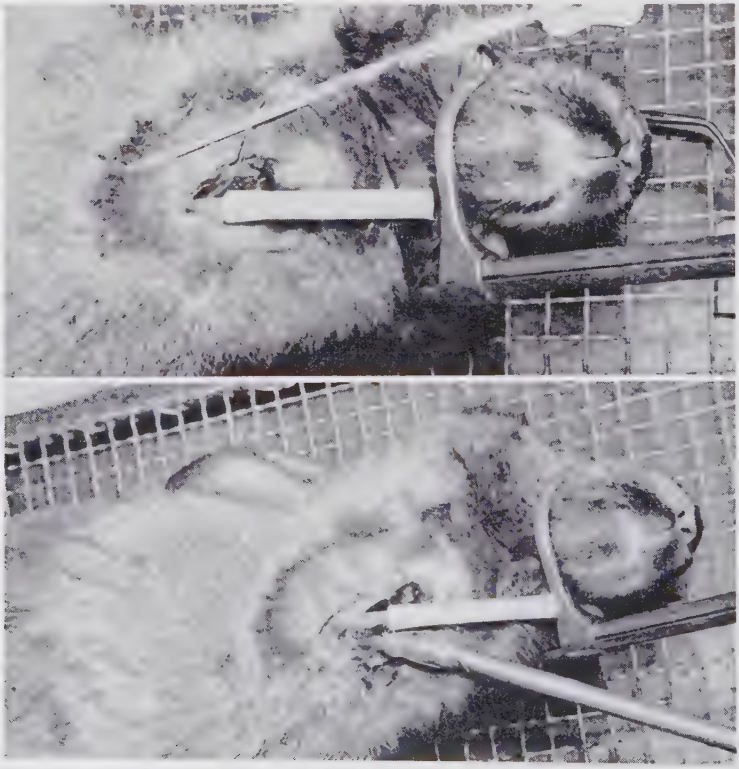


FIG. 24. — A (en haut). Pose de la canule trachéale. Sur le fil, l'œsophage.
B (en bas). Dispositif en place. On voit ici, à la sortie de l'œsophage, la ligature fixant la tubulure protectrice en duralumin sur les tubulures de circulation de l'eau.

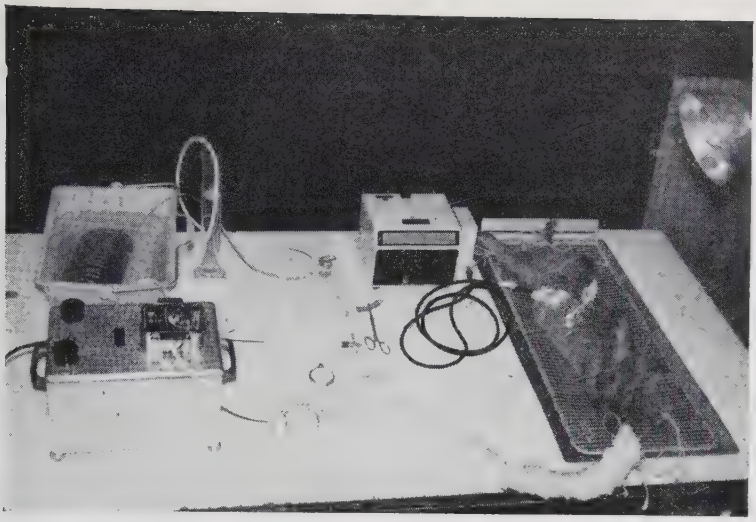


FIG. 25. — Refroidissement, chez le Lapin, par circulation d'eau froide dans un ballonnet intragastrique.

cuits d'entrée et de sortie, fournissent, aux erreurs d'expérience près, les températures de l'eau dans les deux cas, permettant une estimation grossière des calories soustraites.

*
* *

Nous utilisons des lapins soumis à un jeûne de 24 heures (afin d'expérimenter sur un estomac en partie vidé de son contenu), un régime hydrique d'au moins 48 heures étant nécessaire pour une évacuation quasi totale de celui-ci [**152**] ; nous évitons ainsi les compressions thoraciques au moment du remplissage du ballonnet. Dans nos expériences de durée relativement longue (7 heures), la pose d'une canule trachéale est rendue nécessaire pour empêcher l'obstruction des voies respiratoires par la salive (1). Par une boutonnière oesophagienne, on met en place le dispositif stomacal (v. Fig. 24 A et B). Ces diverses interventions se font sans anesthésie, celle-ci étant susceptible de modifier les réactions des centres thermorégulateurs. Dans ces conditions, l'animal respirant normalement ne semble pas incommodé par cette préparation (Fig. 25). Après mise en place du ballonnet et de la canule trachéale, l'animal est placé en décubitus latéro-abdominal (cf. p. 67, § b), la tête étant totalement libérée du mors de MALASSEZ utilisé durant les diverses interventions.

(1) Des phénomènes d'hypothermie par hypoxie ne peuvent donc interférer avec le refroidissement.

Dans des expériences préliminaires, nous inspirant des données de KHALIL [**136-137**], nous avions introduit 200 ml dans l'estomac, soit environ le 1/11 du poids du corps. Nous avons préféré, étant donné la durée de nos expériences (7 heures), n'introduire que 150 ml, ce qui, pensons-nous, évite une dilatation anormale de l'estomac.

**b) Résultats.**

Le jeu d'un robinet à trois voies et de la pompe de JOUVELET permet d'opérer ensuite en circuit fermé, en renouvelant tout ou partie du liquide introduit. On suit l'évolution de la température corporelle avec la sonde thermoélectrique placée dans la masse intestinale (Fig. 25). On a fixé arbitrairement le débit de la pompe à 35 tours/minute, soit 35,35 ml/minute.

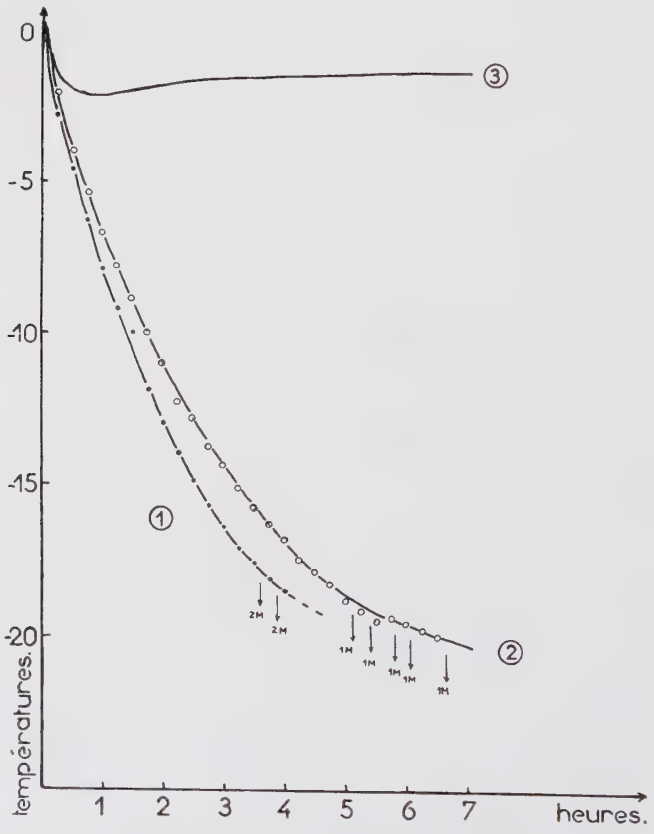



Fig. 26. — Courbes d'abaissement de la température centrale des lapins.
Courbes (1) et (2) : par perfusion continue d'eau à 4° C dans le ballonnet intragastrique.
Courbe (3) : par perfusion discontinue d'eau à 14° C dans ce même ballonnet.
↓ : nombre d'animaux morts, durant cette période de l'expérience.

**1. - Pour un renouvellement continu du liquide.**

Comme dans les essais antérieurs avec l'hypoxie (cf. p. 76), nous avons été amené à distinguer les animaux normaux des animaux « gras ». Les courbes 1 et 2 de la Fig. 26 sont obtenues en refroidissant les animaux par circulation continue d'eau froide à 3-4° C dans le ballonnet, rempli au préalable de 150 ml de ce même liquide : la courbe

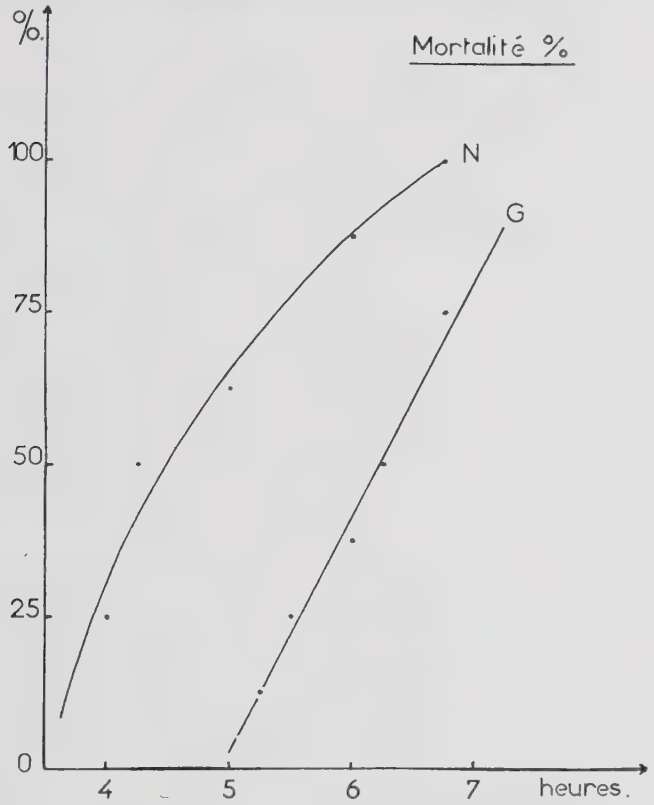



Fig. 27. — Courbes de mortalité des Lapins refroidis par circulation d'eau à 4° C dans le ballonnet intragastrique.
Courbe N : animaux « normaux » de poids moyen 2,2 kg.
Courbe G : animaux « gras » de 2,5 kg et plus.

1 correspond à la moyenne des résultats obtenus avec des lapins d'un poids moyen de 2,2 kg, et la courbe 2 à ceux obtenus avec des animaux de 2,5 kg, c'est-à-dire appartenant déjà à ce que nous avions convenu d'appeler « gras » pour les races utilisées. Ces résultats sont à rapprocher de ceux trouvés avec l'hypoxie (v. p. 78). Ici, une différence sensible se remarque dans la durée de survie en hypothermie profonde, c'est-à-dire au voisinage d'une température rectale de 18 à 25°, considérée comme mortelle pour le Lapin, quand elle se prolonge [**117 a - 154 a**]. Les courbes de mortalité de la Fig. 27 soulignent qu'à la sixième heure d'expérience, 37,5 % des animaux sont morts

parmi les « **gras** », contre 82,5 % chez les « **normaux** ». Probablement, la couche adipeuse protectrice, ainsi qu'une possibilité de plus grande utilisation des lipides, interviennent-elles dans cette prolongation de la survie. (cf. Généralités, p. 25).

**2. - Pour un renouvellement partiel et intermittent du liquide.**

La courbe 3, Fig. 26, correspond à la courbe moyenne obtenue en perfusant de façon discontinue, en circuit fermé, de l'eau à 14-15° C par renouvellement de 50 ml toutes les demi-heures, soit un tiers du volume total introduit dans le ballonnet (débit de la pompe : 50 tours minute = 50,5 ml environ). Après un maximum d'hypothermie de — 2°1 en une heure, la courbe revient vers un palier s'établissant au voisinage de — 1°5 à partir de 3 h 30 jusqu'à la fin de l'expérience. Dans la poursuite de notre étude des hypo- et hyperthermies expérimentales chez le Lapin, c'est ce type d'hypothermie que nous avons utilisé.

*
* *

**Remarque** : dans la respiration normale, l'air extérieur, avant d'arriver aux poumons, subit un réchauffement notable au contact des parois nasales et buccales largement vascularisées. L'arrivée directe de l'air par une canule trachéale est-elle suffisante pour entraîner à elle seule une hypothermie ?

Sur neuf lapins, nous avons suivi la chute thermique après pose de la canule. On obtient un abaissement de — 0°9 entre 1 h et 1 h 30. Antérieurement (p. 67), nous avions recherché quelle part revenait à la mise en extension des animaux dans les hypothermies étudiées ; un maximum de — 0°4 (situé entre 1 h et 2 h, avec retour ultérieur à la normale) était imputable à une augmentation de la surface active de déperdition calorique. La pose d'une canule trachéale entraîne donc, à elle seule, un abaissement de température de — 0°5, soit par refroidissement pulmonaire direct, soit du fait que l'air ambiant, n'étant plus hydraté par passage le long des muqueuses nasales, augmente la déperdition calorique par accroissement de la perte d'eau pulmonaire (cf. p. 26).

## II. - DISCUSSION DES RÉSULTATS OBTENUS PAR RENOUVELLEMENT PARTIEL ET INTERMITTENT DU LIQUIDE DU BALLONNET (§ b)

Grâce à deux thermomètres gradués en dixième de degré C, placés respectivement sur les circuits d'entrée et de sortie de l'eau dans le ballonnet, nous avons tenté de faire un calcul approximatif des grandes calories soustraites aux lapins durant les sept heures d'expérience. De ces résultats, nous avons déduit que 0,75 Cal/kg heure en moyenne, étaient environ soustraites aux animaux.

D'après les chiffres donnés par LE BRETON [**152**], le métabolisme de base du Lapin oscille autour de 2 Cal/kg/heure en moyenne, chiffres

que nous avons nous-mêmes retrouvés (troisième partie). La quantité de calories abandonnée par les animaux représente donc sensiblement un tiers de cette valeur ; le Lapin, homéotherme parfait, devrait pouvoir maintenir sa température centrale dans ces conditions, puisque, soumis à un froid de — 15°, il peut augmenter ses échanges de 60 à 120 % sans frissonner, ni voir fléchir sa température centrale [**213**]. Dans nos conditions expérimentales, nous observons une chute thermique (Fig. 26, courbe 3) (1) qui, après une amorce de retour vers la normale, se stabilise à — 1°5 sans récupération totale de la température initiale.

Peut-on essayer d'expliquer ces phénomènes, qui semblent paradoxaux d'un point de vue énergétique et qui révèlent l'absence d'une thermorégulation normale ?

Nous n'avons pu mesurer la variation du métabolisme de base sous hypothermie par le froid, comme nous l'avons fait avec les hyperthermisants ou hypothermisants pharmacodynamiques (v. troisième partie) ; ceci nous obligeait à des modifications importantes de l'appareillage que les circonstances ne nous ont pas permis de réaliser jusqu'à présent, mais sur lesquelles nous nous proposons de revenir ultérieurement.

Cependant, avec les données obtenues sur les variations thermiques tant de l'eau introduite et renouvelée dans le ballonnet, que celles enregistrées sur l'animal au cours de l'expérimentation, nous avons tenté de déterminer quel est grossièrement **l'ordre de grandeur** de la puissance thermorégulatrice développée par nos animaux, bien que sachant tout ce qu'a de peu rationnel un tel calcul.

D'autre part, comme après la chute initiale de température, une récupération partielle de celle-ci se développe, que des phénomènes de pilo-érection et de tremblements plus ou moins prononcés suivant les individus se manifestent, nous avons vérifié s'il y avait, ou non, une décharge d'adrénaline décelable, en enregistrant la pression carotidienne sur quelques préparations. En même temps, nous avons examiné si ce refroidissement avait un retentissement sur les phénomènes de ventilation pulmonaire.

### 1. - Calcul de la puissance thermo-régulatrice développée par le Lapin sous refroidissement interne.

Nous avons supposé que l'animal représente une réserve calorique de $x$ Cal., sachant que la chaleur spécifique de l'organisme est d'environ 0,83 [**123**]. D'autre part, nous connaissons la quantité d'eau introduite dans le ballonnet et sa température, donc le nombre de calories fournies. L'introduction d'un volume donné d'eau dans l'estomac du Lapin entraîne-t-elle une réponse thermique correspondant à la loi des mélanges ? (1 et 88).

Pendant la première demi-heure, les valeurs de la température

(1) Nous avons vérifié que la température intrapéritonéale, telle que nous la mesurons, fléchissait parallèlement à la température rectale et intra-musculaire, avec cependant une chute plus rapide de la première au début de l'expérience (V. fig. 29, p. 91).

intra-péritonéale de l'animal donnent respectivement, après 15 mn, 36°9 et, après 30 mn, 36°6 (avant échange des 50 ml d'eau réchauffée, contre les 50 ml d'eau à 14-15°). La valeur théorique obtenue en considérant seulement le mélange (lapin + eau) est de 36°7. On peut donc dire que, pour cette période, l'animal se comporte comme un mélange simple en ne tenant compte ni de la thermolyse, ni de la thermogenèse, ni des gradients de température des diverses parties du corps plus

TABLEAU IV

| Temps après remplissage du ballonnet | Température intra-péritonéale $t_1$ | Température selon la loi des mélanges $t_2$ | Différence $t_1 - t_2$ | Calories produites par l'animal |
|---|---|---|---|---|
| 30 mn | 36°6 | 36°7 | — | — |
| 30 mn à 1 h | 36°5 | 36°2 | 0,3 | 0,555 |
| De 1 h à 1 h 30 | 36°6 | 36° | 0,6 | 1,1105 |
| De 1 h 30 à 2 h | 36°7 | 36°07 | 0,6 | 1,1105 |

éloignées de la source de froid. Nous avons réuni, dans le tableau IV, les valeurs réelles de températures intrapéritonéales et les valeurs théoriques calculées du mélange (lapin + eau). Entre une demi-heure et une heure, la thermorégulation se déclenche au bénéfice de l'animal pour se stabiliser à une augmentation grossièrement calculée de 50 % environ des échanges du Lapin ; ce qui, comme nous le disions plus haut, tend à prouver qu'une partie de la thermogenèse normale du sujet se trouve bloquée, si l'on veut bien accorder quelque crédit à de tels calculs.

**2. - Peut-on déceler une sécrétion d'adrénaline sur la pression artérielle du Lapin au cours du refroidissement?**

Contrairement à notre attente, nous n'avons pu observer aucune modification de la pression artérielle (3) au cours des trois premières heures qui suivent le remplissage du ballonnet, ni dans le sens d'une hypertension comme nous étions en droit de le penser, ni d'une hypotension. La décharge d'adrénaline, en réponse au « stress » que pouvait représenter le froid produit par l'eau à 14-15°, ou le déclenchement

(1) Pour le calcul des masses caloriques mises en présence et de la température des mélanges, voir Annexe I p. 163 bis.

(2) Compte tenu des réserves faites précédemment sur la valeur d'un tel calcul, il est évident que les chiffres que nous donnons ici n'ont rien d'absolu, tant s'en faut, vu la grossièreté des appareils de mesure (thermomètres à mercure) qui nous les ont fournis et les erreurs inhérentes au montage : l'eau froide et l'eau réchauffée circulent dans deux tubes concentriques ; donc, si les lectures faites à l'entrée de l'eau sont sensiblement exactes, celles recueillies sur le circuit de sortie ne le sont guère en raison de l'échange calorique. Nous raisonnerons cependant avec ces données, n'ayant pas d'autre possibilité, et comme si les 50 ml d'eau renouvelée ne subissaient pas de modifications thermiques complémentaires.

(3) Voir technique, p. 74.

d'une thermogenèse réflexe de réchauffement, ne se produit pas (Fig. 28), ou est très faible.

Par contre, on note une diminution du rythme et de l'amplitude respiratoires qui reviennent à la normale dans les heures suivantes.

Au cours des mêmes expériences, nous avons noté simultanément les températures intrapéritonéale, rectale et intramusculaire. Nous donnons Fig. 29, pour un animal très représentatif, les résultats thermiques obtenus, correspondant aux tracés de pression et de respiration de la Fig. 28. La pilo-érection et les tremblements que le lapin manifeste, se sont déclenchés, au moins de façon perceptible à l'expérimentateur, au bout d'une demi-heure. Il s'avère que la récupération partielle de la température centrale, a son origine dans une augmentation du travail musculaire obligatoirement d'origine centrale. La défaillance de la thermogenèse observée proviendrait, semble-t-il, de l'inhibition de la décharge d'adrénaline qui se produit normalement lorsque l'animal, placé dans une ambiance froide, maintient sa température centrale à un niveau constant (1).

## III. - DONNÉES SOMMAIRES SUR LES RÉACTIONS PHYSIOLOGIQUES DE L'HOMÉOTHERME RENDU HYPOTHERMIQUE PAR REFROIDISSEMENT DE LA MASSE SANGUINE

Ces résultats trouvent-ils un support dans les nombreuses études réalisées ces dernières années à l'occasion des hypothermies profondes, de plus en plus utilisées en chirurgie humaine, et qui furent précédées d'une expérimentation très poussée chez diverses espèces animales dans tous les domaines de la physiologie ?

Les informations concernant les réponses endocriniennes à l'hypothermie sont très confuses. Comme le font remarquer BIGELOW et SIDLOFSKY [**339**], les conditions expérimentales (hypothermie plus ou moins profonde), les animaux choisis (différences d'âge, de sexe, etc...), l'emploi d'anesthésiques, de cocktails lytiques ou non, rendent souvent impossibles des comparaisons qui pourraient être fructueuses. Cependant, ces réserves étant faites, HUME, EGDAHL et NELSON [**124-125**] trouvent une forte diminution de la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline au cours de l'hypothermie profonde (chien à 26-21° C). Ceci semblerait en accord avec nos résultats, bien que les différences d'intensité des hypothermies envisagées rendent difficile la comparaison de tels résultats.

Faut-il parler de frisson pour les phénomènes musculaires observés ? Il nous semble que oui. S'il est vrai que le Lapin habituellement ne frissonne guère à moins de froids extérieurs intenses, c'est-à-dire lorsqu'il a atteint les limites de la thermogenèse chimique, nous pouvons

(1) Il serait intéressant de vérifier les modifications éventuelles de la pression artérielle du Lapin en chambre froide, après l'avoir mesurée à la température ambiante. Il est, en effet, possible que l'adrénaline soit « masquée » par sa liaison à une protéine et donc sans action sur la pression artérielle, alors qu'elle peut jouer son rôle d'hormone du froid sur les métabolismes.

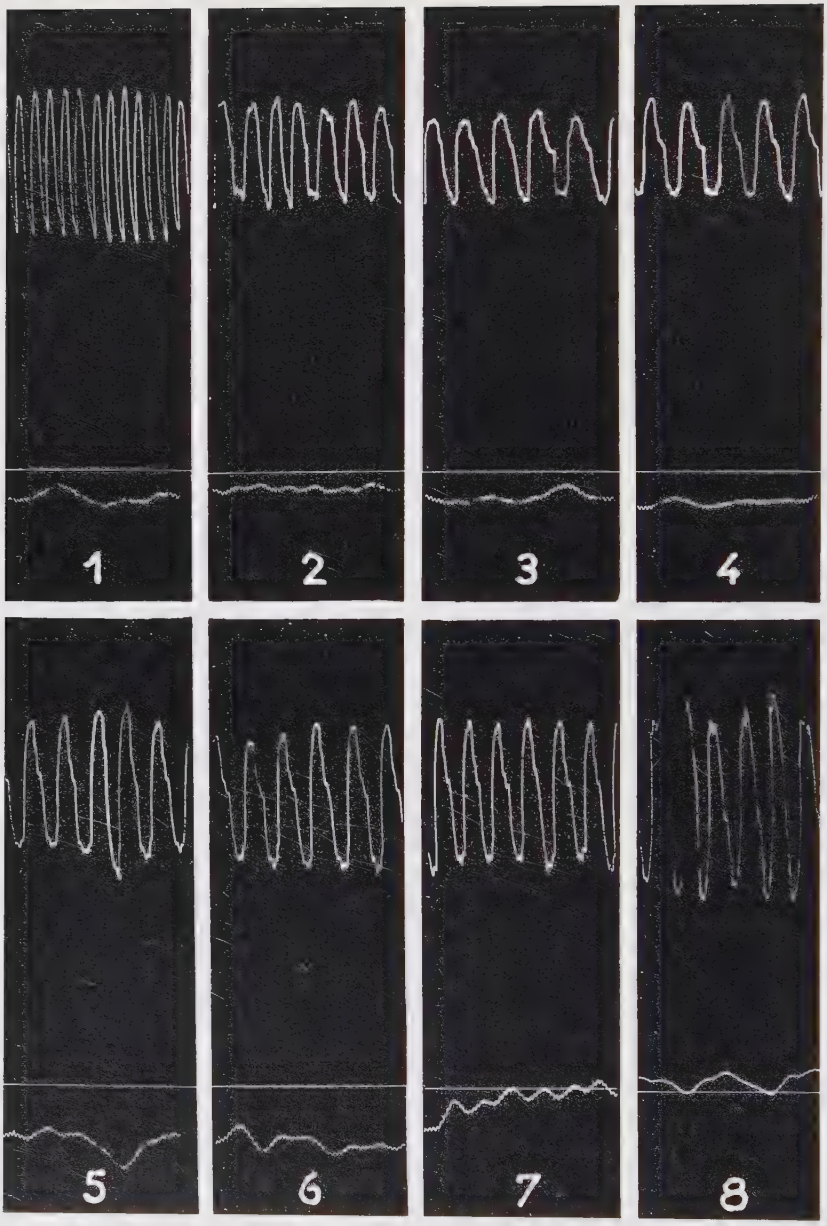



FIG. 28. — Enregistrement de la respiration (en haut) et de la pression intra-artérielle (en bas) du Lapin soumis au refroidissement par circulation d'eau froide dans un ballonnet intragastrique.

1 : Témoin.
2 : Pendant le remplissage du ballonnet.
3 : 15 minutes après le remplissage du ballonnet.
4 : 30 minutes —
5 : 45 minutes —
6 : 1 heure —
7 : 2 heures —
8 : 3 heures —

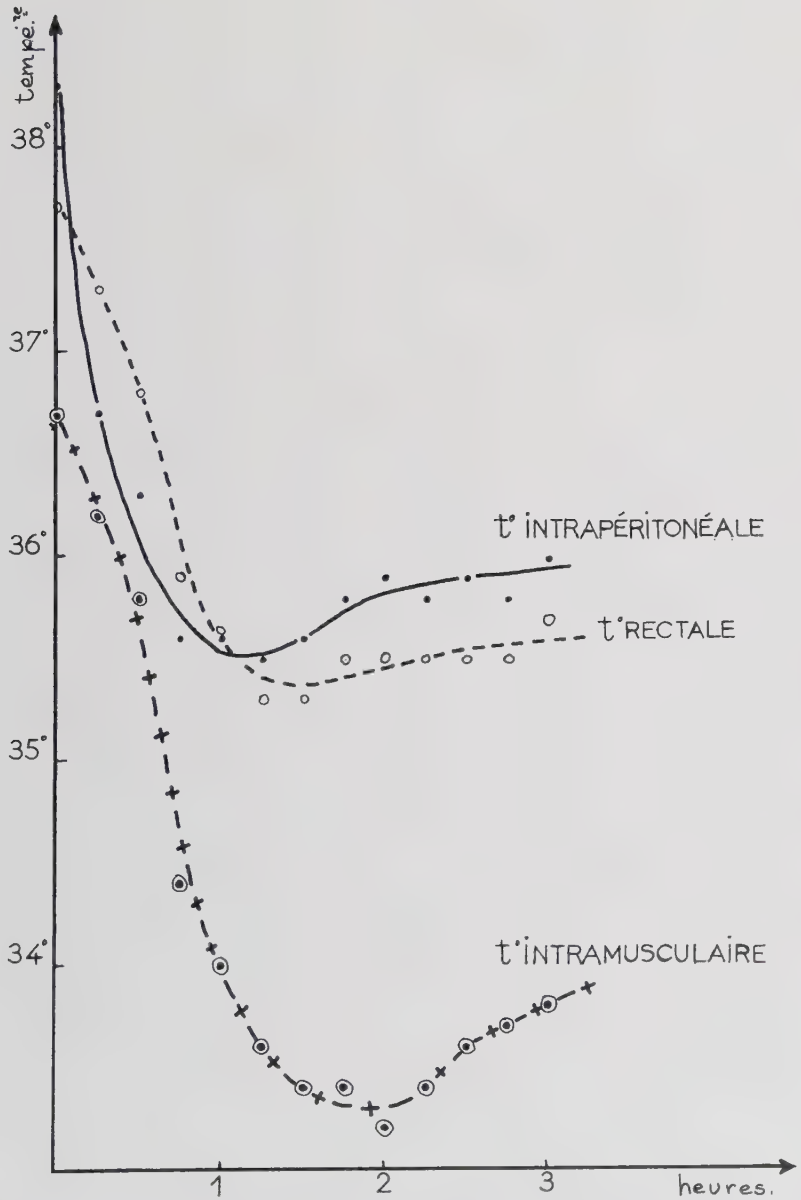



FIG. 29. — Enregistrement simultané de la température intrapéritonéale, rectale et intramusculaire du Lapin soumis au refroidissement par circulation d'eau froide dans un ballonnet intragastrique (enregistrement correspondant aux tracés de la Fig. 28).

envisager cette réaction dans le cas de l'hypothermie considérée. En effet, nous avons vu que l'adrénaline n'est pas libérée. Dans ces conditions, l'animal pourrait réagir par un moyen non habituel : le frisson. A quel stimulus répond-il? Périphérique ou central. Etant donné les abaissements de température constatés à la périphérie et dans la masse intrapéritonéale, et l'abaissement de la température du sang, il faut admettre, avec DAVIS [**76**], les deux possibilités. Remarquons cependant qu'il peut s'agir d'un réflexe inhérent à la technique utilisée : dans ces conditions, le froid stimule les terminaisons sensibles de l'estomac et de la partie inférieure du tractus respiratoire. Les expériences de CORT et McCANCE [**70**], et de FORSTER et FERGUSON [**88**] montrent, d'une part, que le frisson peut être déclenché, chez le Porcelet, par le refroidissement direct de la base de la trachée avec des températures par ailleurs normales, et, d'autre part, que l'ingestion d'eau glacée chez le Chat déclenche les réflexes thermorégulateurs indépendamment de toutes variations thermiques de l'hypothalamus, pour des conditions normales de température ambiante. Ce type de régulation est aboli de façon assez élective par la chlorpromazine (CHATONNET et TANCHE [**45**]).

Quant à la respiration, il n'est pas douteux qu'elle vienne interférer avec les modifications des réponses thermorégulatrices normales du Lapin que nous venons de constater. L'hypothermie, comme le note SEVERINGHAUS [**219**], déprime le contrôle de la respiration et diminue spontanément les échanges respiratoires. Les diminutions du rythme et de l'amplitude enregistrées font qu'en hypothermie profonde, lorsque l'on veut récupérer l'animal, l'appoint de la respiration artificielle devient nécessaire.

**En résumé,** les réactions, qui, à première vue, pouvaient sembler anormales, sont en accord avec les observations de nombreux chercheurs, au cours d'études sur les réactions physiologiques en hypothermie profonde — des différences d'intensité pouvant se rencontrer dans les réponses suivant le degré d'hypothermie considéré.

Il faut envisager comme totalement différente, la réponse d'un animal rendu hypothermique, de celle d'un animal répondant au **stress** d'une ambiance froide. La réfrigération interne, dans le cas présent, au regard de nos expériences actuelles, ne semble pas pouvoir être considérée comme un **stress,** au sens habituel de ce mot, puisque la décharge d'adrénaline caractéristique de la réaction de défense n'a pas été décelable.

Enfin, il faut envisager une non réponse, au moins partielle, des centres, et principalement des centres thermorégulateurs. Bien que nous maintenions les températures des animaux à des niveaux supérieurs à ceux pour lesquels on constate habituellement une dépression de l'activité centrale (KIYOMI KOIZUMI et coll. [**139**]), force nous est d'admettre une altération du sens de ces réponses, imputable soit à une modification de la température de l'ensemble cervical par suite du refroidissement sanguin, soit à une modification de la conduction des influx dans la moelle épinière et les fibres du système nerveux autonome.

TROISIEME PARTIE

# RECHERCHES PERSONNELLES SUR LES MODIFICATIONS DU MÉTABOLISME DE BASE DU LAPIN SOUS L'ACTION D'AGENTS PHARMACOLOGIQUES HYPERTHERMISANTS ET HYPOTHERMISANTS

Les résultats présentés dans les troisième et quatrième parties portent sur un ensemble de **mille animaux,** englobant les sujets ayant servi à la mise au point des techniques et les animaux retenus pour le calcul des résultats.

*
* *

Dans cette troisième partie, nous étudions le métabolisme basal du Lapin, et ses modifications sous l'influence des divers agents hyper- ou hypothermisants étudiés. La difficulté de ces épreuves et le grand nombre de corps envisagés ne nous ont pas permis, dans certains cas, de multiplier les expériences.

Afin de réduire les possibilités d'erreurs liées à notre dispositif expérimental (v. page 68-73), pour chaque animal testé, les premières heures d'enregistrement furent utilisées comme témoins et ont fourni la valeur du métabolisme de base ; la seconde partie de l'épreuve nous a donné, par comparaison, les modifications apportées à ce métabolisme par telle ou telle drogue, injectée sans ouvrir l'appareil, excepté pour une substance anesthétique : l'hydroxydione sodique. Avec ce corps, l'endormissement de l'animal provoquait sa chute dans la cage de contention, dans des positions où la respiration se trouvait entravée au point d'entraîner la mort du sujet ; l'ouverture de la cage pour pratiquer l'injection nous a permis de placer le lapin de façon adéquate.

Nous envisagerons successivement l'action des hyperthermisants et des hypothermisants sur le métabolisme de base.

CHAPITRE I

# LES HYPERTHERMISANTS

## I. - VACCIN ANTIGONOCOCCIQUE

### a) Les résultats.

Après injection intraveineuse de 100 millions de germes/kg de vaccin antigonococcique, on constate une légère augmentation de la consommation d'oxygène, de l'ordre de 26 % pour une élévation thermique moyenne de + 1°5 (v. tableau V).

TABLEAU V

| Numéro du lapin | Témoins : — Cal/kg/h — Température rectale | | | | Après injection du produit : — Cal/kg/h — Variation p. 100 — Température rectale | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Poids en kg | 1 h | 2 h | 3 h | Moyen. | 1 h | 2 h | 3 h | 4 h |
| L 261 2,4 kg | 2,569 — 39°6 | 2,503 — 39°4 | 2,755 — 39°2 | 2,609 — 39°4 | 3,205 23 40°2 | 3,290 26 40°6 | 3,497 34 41°4 | 3,090 10 40°8 |
| L 399 2,45 kg | 2,242 — 39°4 | 2,720 — 39°4 | | 2,481 — 39°4 | 3,022 21 — | 3,060 23 — | 3,093 24 — | |
| L 398 2,45 kg | 2,550 — 38°6 | 2,635 — 38°6 | | 2,592 — 38°6 | 2,660 2,7 39°2 | 2,930 13 39°2 | 3,276 26 40° | 2,772 6 40°2 |

*Action du vaccin antigonococcique (100 millions germes/kg/i. v.) sur le métabolisme basal du Lapin.*

Cette augmentation est-elle dûe à la loi de VAN T'HOFF? Le calcul des valeurs du $Q_{10}$ dans chaque cas, nous dira si cette assertion est vérifiée ou non (1). En effet pour un homéotherme, dont l'ensemble des réactions chimiques s'opérant au niveau du métabolisme de base est complexe, le $Q_{10}$ se situe habituellement entre 2 et 3.

TABLEAU VI

| Numéro du Lapin | Variations du $Q_{10}$ | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1 h | 2 h | 3 h | 4 h |
| L 261 | 12,94 | 6,90 | 4,31 | 3,34 |
| L 399 | 7,21* | 6,74* | 3,71* | |
| L 398 | 15,85 | 7,7 | 5,21 | 1,51 |

*Variations du $Q_{10}$ du Lapin après injection de* 100 *millions de germes de vaccin antigonococcique intraveineux par kg.*

*Les températures des animaux n'ayant pu être enregistrées parallèlement aux consommations d'oxygène, nous avons utilisé pour le calcul du $Q_{10}$ les chiffres fournis par la courbe moyenne figurée en quatrième partie (cf. p. 117, Fig. 33, courbe 1)

Les variations du $Q_{10}$ calculé au cours des diverses expériences sont réunies dans le tableau VI. Dans la Fig. 30, nous présentons les mêmes résultats sous forme de graphique, portant en abscisses le temps après l'injection, en ordonnées les valeurs du $Q_{10}$.

De l'examen de ces résultats, il ressort que le $Q_{10}$ augmente de façon importante. Ceci implique l'intervention de réactions secondaires, s'ajoutant à celles qui, normalement, se trouveraient accélérées, si la loi de VAN T'HOFF régissait seule l'augmentation des échanges totaux dans ce type d'hyperthermie. La diminution de la valeur du $Q_{10}$, qui est rapide durant la première heure, se ralentit par la suite. Le $Q_{10}$ atteint un niveau à peu près normal entre la troisième et la quatrième heure, c'est-à-dire avant que l'hyperthermie ne régresse dans les mêmes proportions. Ce phénomène fait penser à une interven-

(1) Pour effectuer le calcul du $Q_{10}$, nous nous sommes reportée au travail de NICLOUX [**188**], où l'auteur donne une étude détaillée du calcul de ce coefficient. Nous avons utilisé l'équation :

$$Q_{10} = \left(\frac{k_2}{k_1}\right)^{\frac{10}{t_2 - t_1}}$$

c'est-à-dire : $\log. Q_{10} = \frac{10}{t_2 - t_1} (\log k_2 - \log k_1)$

en remplaçant $k_1$ et $k_2$ par la production calorique et $t_1$ et $t_2$ par les valeurs correspondantes de la température centrale des animaux (on aurait pu prendre la consommation d'oxygène qui aurait donné les mêmes résultats).

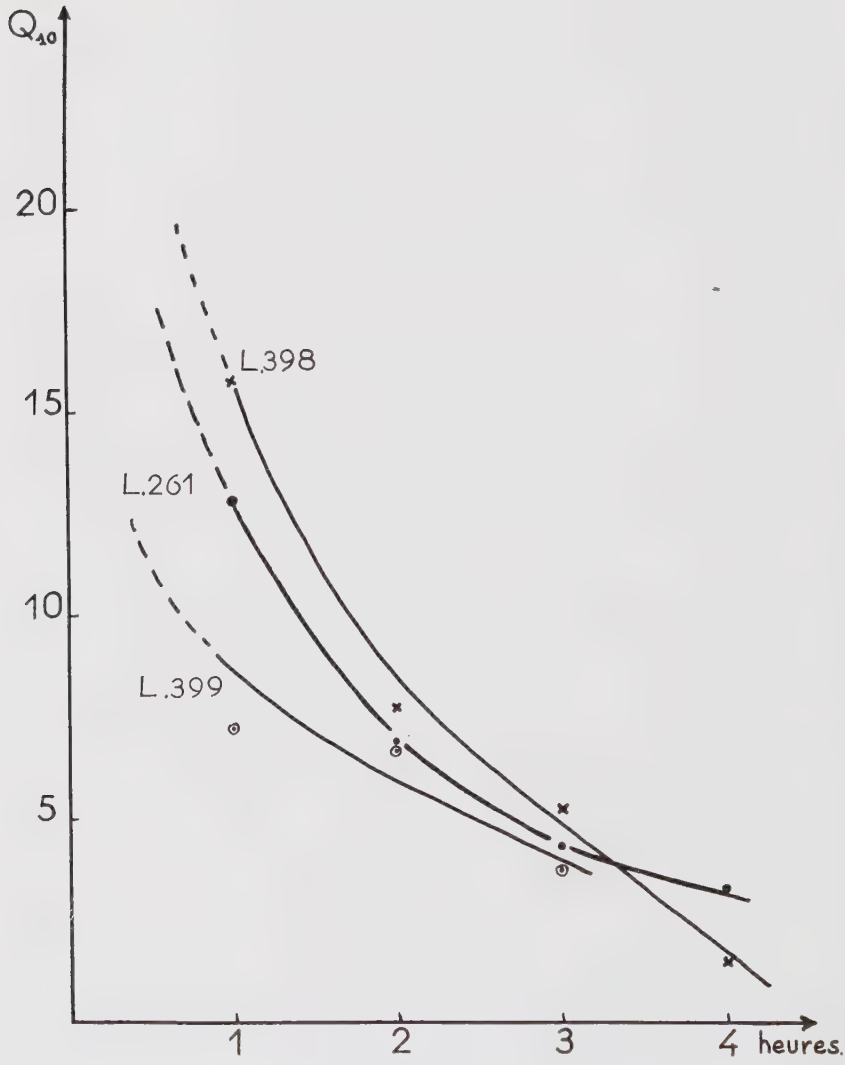



Fig. 30. — Variations du $Q_{10}$ du Lapin après injection de 100 millions de germes de vaccin antigonococcique par kg. En abscisses, le temps après l'injection, en ordonnées, les valeurs du $Q_{10}$.

tion d'adrénaline dans les processus d'hypermétabolisme. On sait, en effet, que l'adrénaline a, sur le métabolisme, un effet brutal et de courte durée qui ressemble aux faits observés ici.

Il demeure cependant, que l'hyperthermie qui se produit dès la première heure, se poursuit après la cessation de l'action d'une éventuelle décharge d'adrénaline. Ceci nous conduit à envisager des phénomènes plus complexes comme origine de cette hyperthermie.

**b) Essai d'interprétation.**

Nos résultats de métabolisme sont en accord avec ceux de GRANT [**107**] et HILDEBRAND [**32**] (v. p. 30 § a).

Nous avons suggéré l'intervention d'une décharge d'adrénaline pour expliquer l'hypermétabolisme passager associé à des processus hyperthermiques d'origine centrale (mécanisme le plus souvent admis comme origine de la fièvre par les pyrogènes bactériens (v. p. 30 § b). On pourrait envisager aussi, avec VENULET et coll. [**239-240**] (p. 30 § a), une stimulation directe de certains métabolismes par le vaccin : mais actuellement, rien ne nous permet de transposer **in vivo** des résultats obtenus **in vitro.**

Bien que nous n'ayons pas vérifié la présence d'hormone médullaire dans le sang des animaux traités (ce que nous nous proposons de faire ultérieurement), il est possible de considérer la décharge d'adrénaline comme résultant du phénomène de choc que représente l'injection de vaccin. Si, par la suite, cette interprétation s'avère exacte, elle aurait l'avantage d'unifier certaines hypothèses avancées (cf. p. 29-30 § 1) pour tenter d'expliquer l'aspect mono-ou biphasique de la courbe d'hyperthermie (v. p. 117, Fig. 33, courbe 1). En effet :

— dans le cas d'une courbe biphasique, le premier clocher correspondrait à l'augmentation des échanges sous l'influence fugace de l'adrénaline, superposée avec le début du développement de l'hyperthermie à composante centrale, dont le maximum d'intensité est atteint plus tardivement ;

— pour les fortes doses de vaccin, la probabilité d'obtenir un effet de choc est plus grande que pour les faibles concentrations, la susceptibilité individuelle jouant un rôle important dans ce type de réaction. Il y aurait bien intervention d'une seconde substance, l'adrénaline, dont l'action est immédiate et déclenche une vasoconstriction périphérique ;

— enfin, l'obtention constante de courbes monophasiques, avec la substance pyrogène extraite du sang de Lapins rendus fébriles, peut s'expliquer par la suppression du phénomène de choc.

## II. - β TÉTRAHYDRONAPHTYLAMINE

**a) Les résultats.**

Les modifications du métabolisme entraînées par la β tétrahydronaphtylamine atteignent leur augmentation maximale à la deuxième heure après l'injection. Le retour à un régime normal d'oxydation se fait progressivement. Les résultats sont donnés dans le tableau VII.

**b) Essai d'interprétation.**

On constate, au cours de toutes les expériences utilisant la β THN, une agitation prononcée des animaux (en accord avec l'activité motrice

TABLEAU VII

| Numéro du Lapin | Témoins : — Cal/kg/h — Température rectale | | | | Après injection du produit : — Cal/kg/h — Variation p. 100 — Température rectale | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Poids en kg | 1 h | 2 h | 3 h | Moyen. | 1 h | 2 h | 3 h | 4 h |
| L 317 | 1,828 | 1,843 | | 1,835 | 2,443 | 2,925 | 2,623 | 2,379 |
| 2,900 | — | — | | — | 33 | 59 | 42 | 29 |
| | 38°9 | 38°9 | | 38°9 | | — | — | — |
| L 398 | 1,654 | 2,056 | 1,877 | 1,862 | 1,805 | 5,092 | 4,400 | |
| 2,750 | — | — | — | — | — | 173 | 141 | Mort |
| | 39° | 39° | 39°3 | 39°1 | 39°2 | 44° | 44°6 | |
| L 261 | 2,316 | 2,335 | | 2,325 | 3,108 | 3,570 | 3,114 | 2,685 |
| 2,600 | — | — | | — | 36 | 53 | 34 | 15 |
| | 39°3 | 39°1 | | 39°2 | — | — | — | — |
| L 096 | 2,426 | 2,507 | | 2,466 | 3,288 | 4,133 | 3,441 | 2,827 |
| 2,400 | — | — | | — | 33 | 67 | 39 | 14 |
| | 39°4 | 39°4 | | 39°4 | 40°3 | — | — | 39°8 |

*Action de la β Tétrahydronaphtylamine (30 mg/kg s. c.) sur le métabolisme basal du Lapin.*

de cette drogue, mise en évidence par différents types d'expériences (cf. p. 36 § 1)). Ce fait rend impossible toute interprétation des résultats par le $Q_{10}$.

Cet accroissement de la production calorique est lié, au moins pour une part. semble-t-il, au travail musculaire. Nous avons montré, par ailleurs, que le maintien des animaux sous faible dose de curare supprime l'hyperthermie (cf. CHEYMOL et LEVASSORT [**57-60**], p. 36). L'élévation concomitante de la température centrale fait donc penser à une éventuelle diminution de la thermolyse par vasoconstriction. Cette éventualité est en accord avec les résultats de plusieurs auteurs (cf. p. 35) : l'élévation de la température centrale est accompagnée d'une diminution de la température cutanée.

## III. - DINITROPHÉNOL-2,4

### a) Les résultats.

L'injection de dinitrophénol au lapin déclenche un hypermétabolisme supérieur à celui rencontré avec les deux autres drogues, pour des hyperthermies du même ordre de grandeur (v. tableau VIII).

TABLEAU VIII

| Numéro du Lapin | Témoins : — Cal/kg/h — Température rectale | | | | Après injection du produit : — Cal/kg/h — Variation p. 100 — Température rectale | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Poids en kg | 1 h | 2 h | 3 h | Moyen. | 1 h | 2 h | 3 h | 4 h |
| L 23<br>2,380 | 2,339<br>39°3 | | | 2,339<br>39°3 | Mort | | | |
| L 32<br>2,250 | 2,068<br>38°8 | 1,945<br>39° | | 2,006<br>38°9 | Mort | | | |
| L 341<br>2,400 | 2,351<br>— | 2,481<br>— | 2,155<br>— | 2,329<br>— | 4,194<br>80<br>— | Mort | | |
| L 393<br>2,400 | 2,561<br>—<br>39°1 | 2,583<br>—<br>39° | 2,492<br>—<br>39°4 | 2,545<br>—<br>39°1 | 4,056<br>59<br>41° | 5,645<br>122<br>41°8 | 4,704<br>84<br>41°2 | |
| L 15<br>2,200 | 2,601<br><br>39°3 | | | 2,601<br><br>39°3 | | 4,658<br>79<br>40°6 | 4,888<br>88<br>40°6 | 4,361<br>67<br>40°4 |

*Action du Dinitrophénol (25 mg/kg/i.v.) sur le métabolisme basal du Lapin.*

Les valeurs du $Q_{10}$ calculées et rapportées dans le tableau IX montrent une augmentation importante, voire même considérable, de ce rapport.

TABLEAU IX

| Numéro du Lapin | Variations du $Q_{10}$ | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1 h | 2 h | 3 h | 4 h |
| L 393 | 11,61 | 19,06 | 18,63 | |
| L 15 | — | 88,43 | 128,2 | 110,7 |

*Variations du $Q_{10}$ du Lapin après injection de 25 mg/kg de dinitrophénol-2,4 intraveineux.*

**b) Essai d'interprétation.**

L'augmentation considérable du métabolisme, très supérieure à celle de la température ($Q_{10}$ très grand), fait penser à une augmentation parallèle de la thermolyse, ce que nous avons constaté par la forte polypnée (v. p. 39, Fig. 6) et la vasodilatation périphérique (les artères et veines de l'oreille des lapins sont très fortement dilatées et chaudes)

Dans certains cas, l'hypermétabolisme est tel, que malgré cette augmentation de thermolyse, il dépasse les possibilités de déperdition de l'animal qui meurt en hyperthermie. En particulier pour les animaux en expérience, étant donné la faible circulation de l'air à l'intérieur du circuit, il se produit une sursaturation de l'atmosphère en vapeur d'eau (forte condensation sur les parois de la chambre d'expérience), ayant pour effet une diminution de la thermolyse au niveau du poumon entraînant, dans ces conditions, une élévation thermique léthale (cf. Généralités, ch. II, p. 26).

## IV. - ESSAI D'INTERPRÉTATION ; CONCLUSIONS

Si l'on considère les trois hyperthermisants étudiés, il semble que l'on puisse dire, à la lumière des présentes expériences, et, dans certains cas, sous réserve de vérifications ultérieures, que :

— l'hypermétabolisme de faible amplitude, déclenché par l'injection de vaccin, soit dû à une décharge d'adrénaline provoquée par l'effet de choc qu'entraîne cette même injection de vaccin antigonococcique (p. 99). Cet hypermétabolisme, se superposant dans le déclenchement de l'hyperthermie à une autre action de la drogue d'évolution plus lente dans le temps, est susceptible de rendre compte de l'aspect mono- ou biphasique de la courbe d'hyperthermie chez le Lapin ;

— dans le cas de la β tétrahydronaphtylamine, l'accroissement de métabolisme enregistré est lié, d'une part, à une hyperactivité musculaire et, d'autre part, à une diminution de la thermolyse.

— enfin, que l'hypermétabolisme considérable déclenché par le dinitrophénol-2,4, pour des températures centrales dont la valeur n'est pas en rapport avec cette augmentation des oxydations, implique une augmentation très active de la thermolyse.

Ainsi, les résultats obtenus avec le vaccin antigonococcique et le dinitrophénol-2,4, dans les épreuves de métabolisme et les courbes d'hyperthermie, sont en accord avec la classification habituelle des auteurs (cf. p. 27), rattachant leurs effets à une action centrale pour le premier, périphérique pour le second. Le mode d'action de la β tétrahydronaphtylamine nous paraît plus complexe : nous en discuterons dans les conclusions générales.

CHAPITRE II

# LES HYPOTHERMISANTS

## I. - LA CHLORPROMAZINE

### a) Les résultats.

Le tableau 10 présente les résultats des variations enregistrées sur le métabolisme de base du lapin après injection de chlorpromazine par voie sous-cutanée. Ces variations étant de faible amplitude à la dose de 1,25 mg/kg, nous avons également réalisé quelques essais avec 5 mg/kg, dans l'espoir d'accentuer les phénomènes.

TABLEAU X

| Dose injectée s. c. | N° du Lapin / Poids en kg | Témoins : — Cal /kg/h | | | Après injection du produit : — Cal/kg/h — Variations p. 100 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 h | 2 h | Moyen. | 1 h | 2 h | 3 h | 4 h | 5 h |
| 1,25 mg/kg | L 015 | 2,081 | 2,039 | 2,060 | 1,951 | 2,030 | 2,261 | 2,151 | 2,224 |
| | 2,400 | — | — | — | —5 | —1 | +9 | +4 | +7 |
| | L 255 | 1,882 | 2,065 | 1,973 | 2,608 | 2,153 | 2,100 | 2,110 | |
| | 2,400 | — | — | — | +26 | +9 | +6 | +6 | |
| 5 mg/kg | L 254 | 2,146 | | 2,146 | 2,256 | 1,997 | 2,025 | | |
| | 2,600 | — | | — | +3 | —6 | —5 | | |
| | L 246 | 1,881 | 1,906 | 1,893 | 2,068 | 1,915 | 1,870 | 1,930 | |
| | 2,450 | — | — | — | +9 | +1 | —1 | +1 | |

*Variations de la production calorique du Lapin après injection de* 1,25 *mg et* 5 *mg/kg de chlorpromazine sous-cutanée.*

Malgré la chute de température obtenue par ailleurs avec cette drogue, on constate que le métabolisme basal ne change pratiquement pas. Il semble que la faible augmentation manifestée ne puisse pas être dûe à la mise en route de **tous** les mécanismes de la thermogenèse.

**b) Essai d'interprétation.**

L'effet tranquillisant de la chlorpromazine (cf. p. 47) entraîne, de ce fait, un abaissement du tonus musculaire. Cette diminution de la production calorique par l'inhibition partielle du travail musculaire (qui est une partie intégrante du métabolisme minimum) peut provoquer une diminution des échanges.

On peut envisager, d'autre part, l'action de découplage des réactions d'oxydation et de phosphorylation par la chlorpromazine. On sait qu'elle découple la phosphorylation liée à l'oxydation du cytochrome *c* (cf. p. 49 § e), augmentant, dans une certaine mesure, les échanges des animaux traités.

Puisque la valeur du métabolisme de base reste sensiblement stable (en accord avec les résultats de la plupart des auteurs — cf. p. 48 § b), il peut se produire un équilibre entre la stimulation métabolique et la diminution des échanges qu'entraîne l'effet tranquillisant en diminuant le tonus musculaire.

Il faut cependant penser que les mécanismes de la thermogenèse de réchauffement n'interviennent pas de façon suffisante pour empêcher l'hypothermie. Etant donné ce que nous savons de l'action de la chlorpromazine au niveau de la formation réticulée hypothalamique (cf. p. 23 § b et 49 § d), il est possible qu'il y ait aussi blocage des centres de la thermogenèse (1).

## II. - PROTOVÉRATRINE A

**a) Les résultats.**

A l'examen des résultats réunis dans le tableau XI, on constate une augmentation moyenne du métabolisme (23 %) au cours de l'heure qui suit l'injection de protovératrine A, et une chute de la température centrale. Cependant, pour le L.317, le maximum des échanges est atteint durant la deuxième heure. A la quatrième heure le niveau des échanges retourne à la normale.

Les valeurs moyennes du $Q_{10}$ sont faibles (inférieures à 1) (tableau XI) pendant les trois premières heures, indiquant une mise en jeu à cette période, de réactions thermorégulatrices.

**b) Essai d'interprétation.**

Cette augmentation rapide et momentanée des échanges est typique d'une variation métabolique provenant des décharges d'adrénaline. Nous avons observé qu'une certaine inhibition respiratoire se manifeste chez les animaux traités, en accord avec les résultats de dif-

(1) Faut-il rapprocher ces faits de la théorie narcobiotique de Ph. DECOURT [76a]?

TABLEAU XI

| Numéro du Lapin | Témoisn : — Cal/kg/h — Température rectale | | | | Après injection du produit : — Cal/kg/h — Variation p. 100 — Température rectale | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Poids en kg | 1 h | 2 h | 3 h | Moyen. | 1 h | 2 h | 3 h | 4 h |
| L 317 | 1,750 | 2,100 | 1,920 | 1,923 | 2,203 | 2,376 | 2,229 | 1,872 |
| | | | | | +14 | +23 | +15 | —2 |
| 2,500 | 39°4 | 39°4 | 39°2 | 39°3 | 38°6 | 38°2 | 38°6 | 39° |
| L 255 | 1,935 | 1,955 | — | 1,945 | 2,545 | 2,060 | 2,199 | 2,311 |
| | | | | | +30 | +5 | +13 | +18 |
| 2,500 | 38°6 | 38°7 | — | 38°65 | 37°8 | 37° | 36°6 | 37°2 |
| L 246 | 2,428 | 2,265 | — | 2,346 | 2,960 | 2,276 | 2,160 | 1,945 |
| | | | | | +26 | —3 | —8 | —17 |
| 2,400 | 38°7 | 38°6 | — | 38°65 | 37°6 | 37°4 | 37°2 | 37°7 |
| L 050 | 2,320 | 2,306 | — | 2,313 | 2,762 | 2,282 | 2,154 | 2,366 |
| | | | | | +19 | —1 | —6 | +1 |
| 2,350 | 38°8 | 38°7 | — | 38°75 | 38°8 | 38°4 | 38° | 38°5 |
| Moyen. | | | | 2,131 | 2,617 | 2,248 | 2,185 | 2,123 |
| générales | | | | | +23 | +5 | +2 | 0 |
| | | | | 38°8 | 38°2 | 37°7 | 37°6 | 38°1 |
| $Q_{10}$ calculé sur les valeurs moyen. | | | | | 0,02431 | 0,1432 | 0,1097 | 1,289 |

*Action de la protovératrine A (100 µg/kg/s.c.) sur le métabolisme basal du Lapin.*

férents auteurs (cf. p. 54) attribuant au réflexe dit de BEZOLD-JARISH cette action de la protovératrine A. Nous avons donc pensé qu'il pouvait s'agir, d'une part, d'une réponse réflexe au stress que constitue cette gêne respiratoire, d'autre part, d'une libération d'adrénaline relevant de la thermogenèse de réchauffement.

Pour vérifier cette hypothèse, sur des lapins non anesthésiés, injectés avec 50 ou 100 µg/kg sous-cutanée de protovératrine A, nous enregistrons simultanément la pression carotidienne et la respiration (1). L'un des résultats obtenus avec 50 µg est présenté Fig. 31, à titre

(1) Voir technique expérimentale, p. 74-75.

d'exemple. Avec une dose de 100 µg/kg, les actions sont augmentées en amplitude, mais non en durée. La chute de pression s'établit rapidement dans les dix premières minutes après l'injection. La respiration se ralentit plus progressivement avec augmentation de l'amplitude, pour atteindre un maximum de bradypnée avec phases d'apnée en une demi-heure. Ensuite, on observe parallèlement un retour progressif vers la respiration normale, et un abaissement de la pression au niveau premier d'hypotension.

La brusque élévation de la pression artérielle pourrait être la manifestation d'une décharge massive d'adrénaline impliquant le phénomène respiratoire concomitant, mais aussi être le fait d'une action propre du produit. Pour nous en assurer, nous avons mis nos animaux :

1. - Sous respiration artificielle : le phénomène est très amorti. Chez certains sujets, on constate des spasmes thoraciques entraînant une remontée fugace de la pression au niveau de base.

2. - Sous anesthésie et respiration artificielle, aucun phénomène d'hypertension n'apparaît, ni aucune gêne respiratoire.

Au regard de ces résultats, on pourrait envisager, aussi, l'éventualité d'une action propre de la drogue entraînant une décharge d'adrénaline par action directe, soit sur les centres sympathiques, soit sur la surrénale. Cette dernière hypothèse ne paraît pas à retenir, puisque la seule mise sous respiration artificielle des sujets inhibe presque totalement la réponse adrénalinique.

Il est plus vraisemblable que l'adrénaline intervienne principalement pour lutter contre la bradypnée, mais aussi, peut-être, contre un abaissement de la température centrale, qu'elle n'empêche cependant pas. L'hypermétabolisme est insuffisant pour compenser les pertes dûes à l'augmentation de la thermolyse provoquée par le ralentissement circulatoire, imputable à l'excitation des terminaisons vagales par cette substance (cf. p. 54 § 3).

## III. - LA DIHYDROERGOTAMINE

### a) Les résultats.

Les résultats réunis dans le tableau XII sont d'interprétation difficile. En effet, si nous avons toujours augmentation de la consommation d'oxygène, nous n'obtenons pas une variation parallèle pour l'élimination du $CO_2$. Le QR est donc toujours inférieur aux valeurs qu'il avait avant l'injection de la substance, pouvant atteindre des valeurs inférieures à 0,70.

### b) Essai d'interprétation.

De telles valeurs du QR peuvent avoir pour origine une modification de la réserve alcaline entraînée par l'injection intraveineuse de la dihydroergotamine. Dans le but de vérifier ce fait, nous avons mesuré sur quelques animaux la valeur de la réserve alcaline du sang

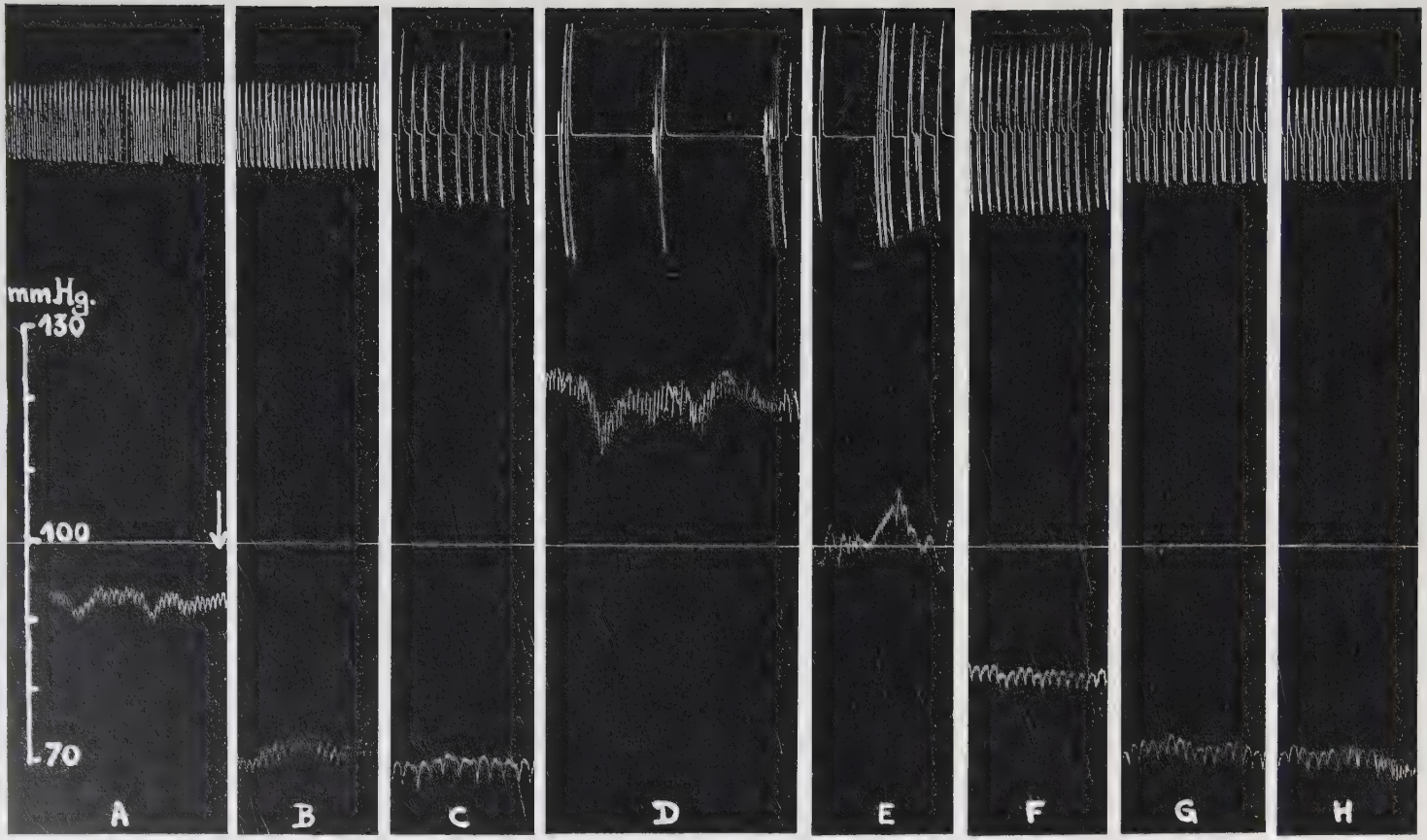



FIG. 31. — Enregistrement de la respiration et de la pression artérielle de Lapin non anesthésié après injection de protovératrine A (50 µg/kg s.c.).

A : Respiration et pression normales. - ↓ Injection proto A. - Temps après l'injection. - B : 10 mn. - C : 20 mn. - D : 30 mn. - E : 40 mn. - F : 1 heure. - G : 1 h 30. - H : 2h.

TABLEAU XII

| Numéro de Lapin | Témoins : — Cal/kg/h | | | | Après injection du produit : — Cal/kg/h — Variation p. 100 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Poids en kg | 1 h | 2 h | 3 h | Moyen. | 1 h | 2 h | 3 h | 4 h |
| L 254 2,600 | 2,482 | 2,346 | | 2,414 | 2,563 6 | 2,390 <—1 | 2,458 1 | |
| L 015 2,500 | 2,041 | 2,186 | | 2,113 | 2,661 26 | 2,278 7 | 2,232 5 | |
| L 317 2,600 | 2,294 | 2,122 | 2,194 | 2,203 | 2,535 15 | 2,367 7 | | |
| L 059 2,300 | 2,220 | | | 2,220 | 2,368 6 | 2,191 —1 | 2,384 7 | |
| Moyen. génér. | | | | 2,237 | 2,531 13 | 2,306 3 | 2,358 5 | |

*Action de la dihydroergotamine (10 mg/kg/i. v.) sur le métabolisme basal du Lapin.*

en utilisant la méthode de VAN SLYKE (1). Les résultats que nous avons obtenus, se répartissent de part et d'autre de la valeur moyenne des témoins, ce qui montre que la variation du QR ne provient pas de changements appréciables dans la réserve alcaline. Nous ne voyons pas l'origine de ce phénomène, mais il est suffisamment constant et significatif pour mériter d'être souligné. A cet effet, nous donnons, dans la Fig. 32, les résultats obtenus sur l'un des animaux mis en expérience, pour les variations de $CO_2$, $O_2$ et QR.

Si nous revenons maintenant aux résultats globaux obtenus pour le métabolisme et la température, nous constatons une légère augmentation des échanges associée à de l'hypothermie. Outre la décharge éventuelle d'adrénaline imputable à un effet de choc, dans le cas d'une injection intraveineuse, on peut dire, comme pour la chlorpromazine, que toutes les possibilités d'augmentation de la thermogenèse de réchauffement ne sont pas mises en jeu.

(1) On sait combien sont toujours délicats les prélèvements sanguins pour réaliser ce test et éviter l'équilibration avec le $CO_2$ atmosphérique.

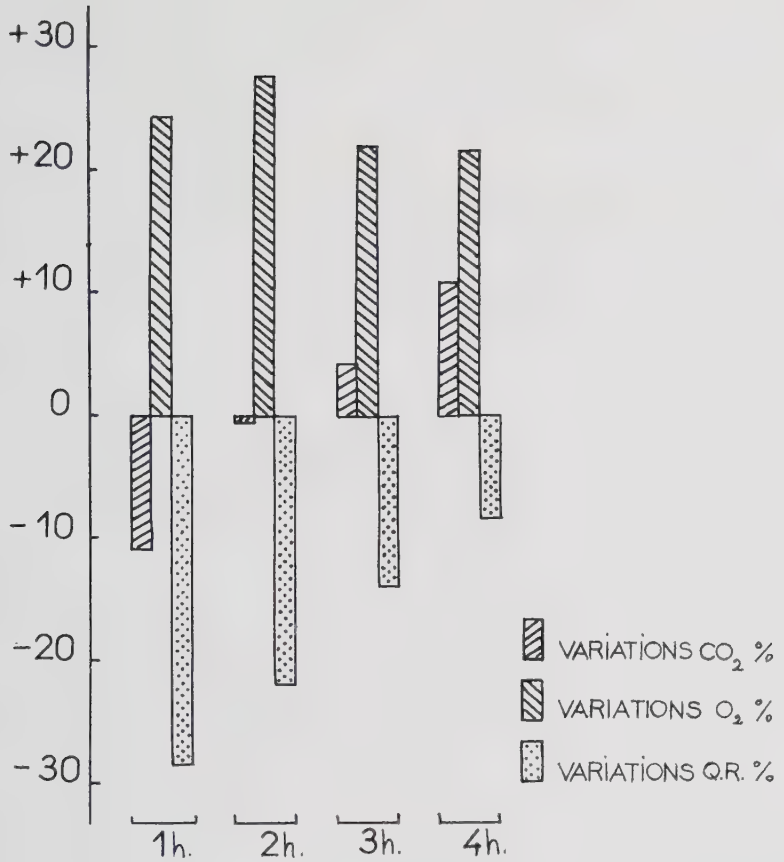



FIG. 32. — Variations p. 100 de l'oxygène consommé, du $CO_2$ rejeté et du QR, au cours d'une épreuve sur le métabolisme du Lapin (après injection de dihydroergotamine (v. le texte).

## IV. - HYDROXYDIONE SODIQUE

**a) Les résultats.**

D'une part, l'action anesthésiante et hypnotique de l'hydroxydione étant de courte durée, et d'autre part, le fait (mentionné p. 95) de l'ouverture de l'enceinte pour pratiquer l'injection nécessitant une nouvelle équilibration thermique, nous avons fractionné les mesures par tranches de 30 minutes au cours des deux premières heures.

Les résultats rapportés dans le tableau XIII montrent que l'anesthésie n'entraîne qu'un affaiblissement très passager de la consommation d'oxygène, auquel fait rapidement place une augmentation des échanges.

TABLEAU XIII

| Numéro du Lapin | Témoins : — Cal/kg/h | | | Après injection du produit : — Cal/kg/h — Variation p. 100 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Poids en kg | 1 h | 2 h | Moyen. | 1 h | | 2 h | | 3 h | 4 h |
| | | | | 30 mn | 30 mn | 30 mn | 30 mn | | |
| L 256<br>2,400 | 2,694 | 2,491 | 2,592 | Mort | | | | | |
| L 380<br>2,300 | 2,789 | 2,646 | 2,717 | Mort | | | | | |
| L 096<br>2,300 | 2,193 | 2,320 | 2,256 | | 2,010<br>—11 | 2,635<br>+16 | 2,710<br>+20 | 2,784<br>+23 | 2,351<br>+4 |
| L 047<br>2,300 | 2,397 | 2,331 | 2,414 | 2,139<br>—11 | 2,705<br>+12 | 2,847<br>+17 | 2,720<br>+12 | 2,767<br>+14 | |
| L 043<br>2,300 | 2,415 | 2,475 | 2,445 | | 2,343<br>—4 | 2,446<br>0 | | | 2,607<br>+6 |

*Action de l'hydroxydione sodique (60 mg/kg/i.v.) sur le métabolisme basal du Lapin.*

**b) Essai d'interprétation.**

La première phase de ralentissement métabolique semble imputable à l'endormissement des animaux entraînant un abaissement général du tonus musculaire (par conséquent du métabolisme), et peut-être aussi, à l'action propre de la drogue sur la respiration (cf. p. 60, Fig. 12) : l'hypoventilation qu'elle provoque est susceptible, en ralentissant l'apport en oxygène, de freiner les oxydations.

Cependant, assez rapidement, un hypermétabolisme compensateur se manifeste. Il semble correspondre à la phase de réveil, c'est-à-dire au rétablissement d'un équilibre normal. Le retour de la température centrale vers son niveau de base se produit dans la même période, comme le montrent les courbes d'hypothermie décrites par ailleurs (cf. p. 120, Fig. 38, courbe 2).

## V. - ESSAI D'INTERPRÉTATION ; CONCLUSIONS

Parmi les réactifs pharmacologiques utilisés comme hypothermisants, aucun n'abaisse le métabolisme de base du Lapin ; il y a, au contraire, une augmentation de sa thermogenèse, exception faite, peut-être, pour l'hydroxydione sodique au cours de la première heure d'expérience, mais encore les variations sont trop faibles pour conclure

à un résultat positif. Il faut donc envisager une augmentation de la thermolyse, pour expliquer la chute de température centrale enregistrée. Ces phénomènes de thermolyse n'ont pas tous, à nos yeux, les mêmes composantes.

En ce qui concerne la chlorpromazine et l'hydroxydione, ces deux drogues ont une action sur les centres qui se traduit, entre autres, à la périphérie, par une diminution du tonus musculaire plus ou moins accentuée. En ce qui concerne la chlorpromazine, il semble qu'elle agisse préférentiellement sur les formations réticulées du mésencéphale et de l'hypothalamus (cf. p. 23 § b et 49 § d), inhibant certaines fonctions qui régissent l'équilibre métabolique normal de l'homéotherme. Pour l'hydroxydione sodique, comme avec tous les anesthésiques généraux, il se produit un blocage de l'ensemble des influx.

La dihydroergotamine, en tant que sympatholytique, bloque les récepteurs adrénergiques, mais aussi agit sur les centres vasomoteurs. On peut penser que l'équilibre qui régit l'antagonisme entre les centres vasopresseurs et vasodépresseurs est rompu du fait du blocage des centres sympathiques par cette substance.

Quant à la protovératrine A, nous constatons que, malgré un hypermétabolisme passager, celui-ci n'est pas suffisant pour entraver la chute de température provoquée par le ralentissement circulatoire dû à l'excitation des terminaisons vagales par cette substance.

*
* *

Si l'on résume les actions de ces diverses drogues, nous aurons :

| | | | |
|---|---|---|---|
| Chlorpromazine | Action tranquillisante | Action sur le centre de la V/D | Stimule légèrement le M. B. |
| Protovératrine A | | V/D par stimulation vagale | Augmentation passagère du M. B. |
| Dihydroergotamine | | Action sur le centre de la V/D | Stimule légèrement le M. B. |
| Hydroxydione | Action anesthésique | | Diminution transitoire du M. B. |

Les phénomènes constatés peuvent, à notre avis, être expliqués par deux hypothèses :

1. - **Hypothèse périphérique :** les drogues provoquent uniquement de la vasodilatation quelle qu'en soit l'origine, c'est-à-dire une augmentation de la thermolyse que ne compense pas l'accroissement de la thermogenèse ; il en résulte une chute de la température centrale.

2. - **Hypothèse centrale** : les drogues ont une action centrale sur un centre de la régulation thermique qui déclenche un abaissement de la température. Cependant, une action réflexe d'un centre de la thermogenèse, qu'il faudrait admettre différent des précédents et ne serait pas inhibé dans ce cas, déclencherait une augmentation du métabolisme de base insuffisante toutefois pour compenser la chute de température.

Etant donné que nous travaillons sur des êtres vivants chez lesquels les phénomènes physiologiques sont complexes, ces deux hypothèses ne sont à considérer que comme complémentaires l'une de l'autre, l'une pouvant prédominer sur l'autre, selon les cas.

QUATRIEME PARTIE

# RECHERCHES PERSONNELLES SUR LES ACTIONS ASSOCIÉES D'UN HYPERTHERMISANT ET D'UN HYPOTHERMISANT

Après avoir passé en revue quelques types d'hyperthermies et d'hypothermies et leur action sur le métabolisme basal du Lapin pour tenter d'en comprendre quelques mécanismes généraux d'action, nous nous sommes adressée, maintenant, à une technique plus spécialement pharmacologique : l'association de drogues supposées antagonistes l'une de l'autre chez un même sujet. Nous avons exposé, dans le premier chapitre de ce travail (p. 15-16), les lignes directrices de cette étude, bien que sachant l'accroissement de complexité des phénomènes observés, entraîné par un tel protocole expérimental.

Nous présentons dans cette dernière partie, résumés sous forme de courbes, les résultats obtenus par cette technique. Chacune d'elles représente la moyenne d'au moins dix lapins, souvent plus, spécialement avec la β tétrahydronaphtylamine. Dans ce dernier cas, la plus grande dispersion des résultats nous obligea à augmenter le nombre des animaux traités à vingt et même vingt-cinq.

## MODE DE PRÉSENTATION DES RÉSULTATS

Dans la plupart des cas, nous faisons agir simultanément les deux agents : un hyper- et un hypothermisant. Cependant avec le dinitrophénol-2,4, pour des raisons diverses que nous mentionnerons à ce paragraphe, nous avons modifié ce protocole en injectant soit l'une, soit l'autre des drogues au maximum de l'action de la seconde substance.

En ce qui concerne la présentation de nos résultats, nous avons adopté le schéma suivant :

— les courbes numérotées 1 représentent l'action de l'hyperthermisant utilisé seul ;

— les courbes numérotées 2 représentent l'action de l'hypothermisant utilisé seul ;

— il pouvait sembler logique d'admettre que l'association d'un hypothermisant et d'un hyperthermisant ait pour résultante la somme algébrique des deux actions prises séparément, c'est-à-dire hyperthermie + hypothermie, à des instants donnés. Cette courbe résultante théorique sera toujours figurée par la courbe numérotée 3 ;

— enfin la courbe numérotée 4 représentera les résultats expérimentaux obtenus par l'action associée de deux agents considérés.

Quelques exceptions seront faites en ce qui concerne les résultats sur la réfrigération interne associée aux divers hyperthermisants, dans lesquels nous avons supprimé la courbe résultante « théorique ».

Au cours de l'exposé, nous conviendrons d'appeler **neutralisation** des actions, les résultats expérimentaux dont la courbe moyenne est sensiblement voisine de la courbe théorique.

CHAPITRE I

# VACCIN ANTIGONOCOCCIQUE ET HYPOTHERMISANTS

## A - LES RÉSULTATS

**1. - Action associée à l'HYPOXIE [50-52]**

La Fig. 33 montre que l'hyperthermie vaccinale est supprimée ; la courbe expérimentale 4 chevauche la courbe théorique 3 des deux actions associées. Cependant, il faut noter sur la courbe expérimentale une persistance de l'hypothermie obtenue à un niveau plus élevé que celui de la courbe théorique, durant les deux dernières heures.

**2. - Action associée au FROID**

Dans ce cas, nous obtenons une suppression totale de l'hyperthermie (Fig. 34, courbe 3). Seule, l'hypothermie apparaît et demeure identique à celle obtenue avec les témoins (courbe 2) comme si l'on n'avait pas injecté de vaccin.

Nous grouperons les trois résultats suivants :

**3. - Action associée à la CHLORPROMAZINE [51-52]** Fig. 35

**4. - Action associée à la PROTOVÉRATRINE A [55-56]** Fig. 36

**5. - Action associée à la DIHYDROERGOTAMINE [58]** Fig. 37

Dans l'une ou l'autre de ces trois hypothermies associées à l'hyperthermie vaccinale (Fig. 35, 36, 37, courbe 4), l'action résultante se superpose à la courbe théorique, excepté pendant la période correspondant au clocher d'hyperthermie du vaccin utilisé seul, où le dôme présenté par la courbe théorique n'apparaît pas sur la courbe expérimentale.

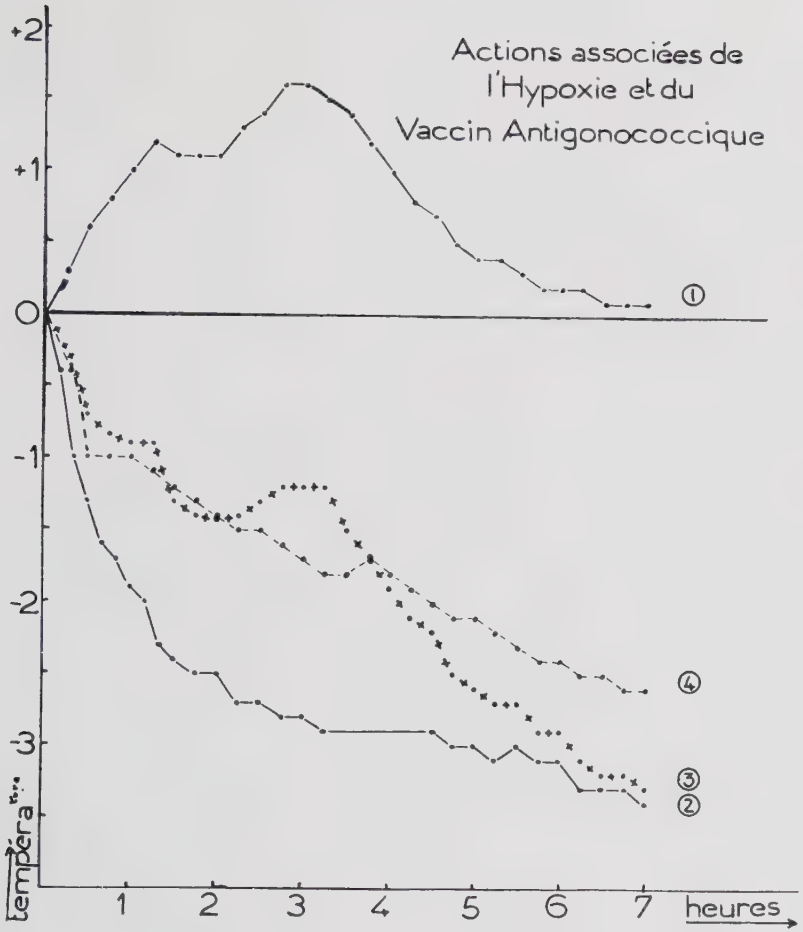



FIG. 33. — Lapins injectés par voie intraveineuse avec du vaccin antigonococcique, 100 millions de germes/kg et soumis à une hypoxie de $pO_2$ = 64,5 mm Hg (altitude fictive : 7 000 m).

1. - Hyperthermie dûe au vaccin seul à P = 760 mm Hg. — 2. - Hypothermie dûe à l'hypoxie $pO_2$ = 64,5 mm Hg. — 3. - Courbe théorique : action associée de l'hypoxie et du vaccin. — 4. - Courbe expérimentale obtenue.

### 6. - Action associée à l'HYDROXYDIONE SODIQUE [59]

L'anesthésie supprime l'action hyperthermisante du vaccin (Fig. 38, courbe 4). Seule l'hypothermie se manifeste et peut paraître renforcée par rapport à celle obtenue avec l'hydroxydione utilisée seule. Pour nous en assurer, nous avons eu recours à la méthode statistique. Utilisant le test de *t* de STUDENT pour l'ensemble des résultats compris dans l'intervalle de temps 1 h, 2 h, nous avons obtenu une valeur de *t* non significative (0,68) pour le nombre d'expériences envisagées (degré de liberté plus grand que 100). Le même test effectué pour l'intervalle 4 h, 5 h donne des résultats semblables ($t$=0,97).

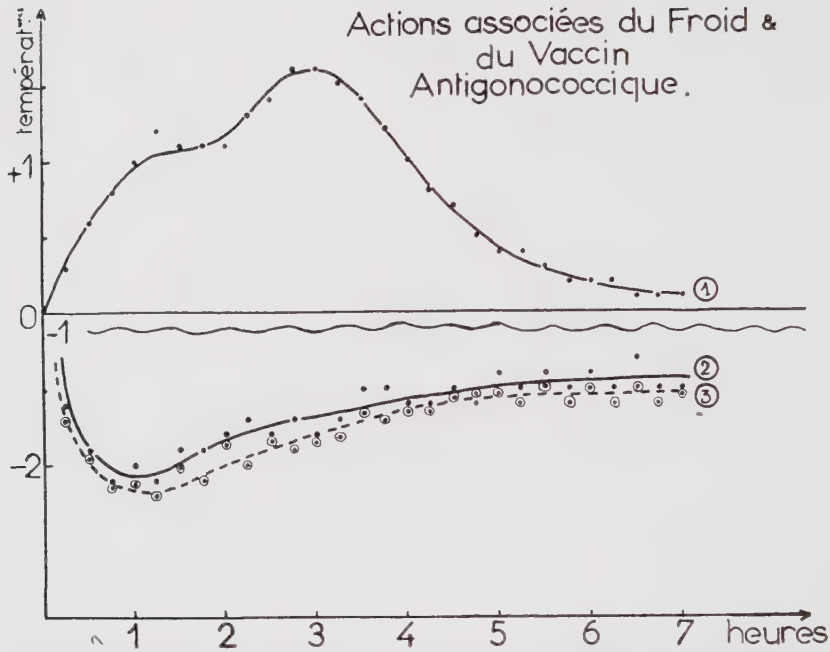



FIG. 34. — Lapins injectés par voie intraveineuse avec du vaccin antigonococcique, 100 millions de germes/kg et refroidis à l'aide d'un ballonnet intra-gastrique.
1. - Hyperthermie dûe au vaccin seul. — 2. - Hypothermie dûe au froid seul. — 3. - Courbe expérimentale obtenue par actions associées du froid et du vaccin.

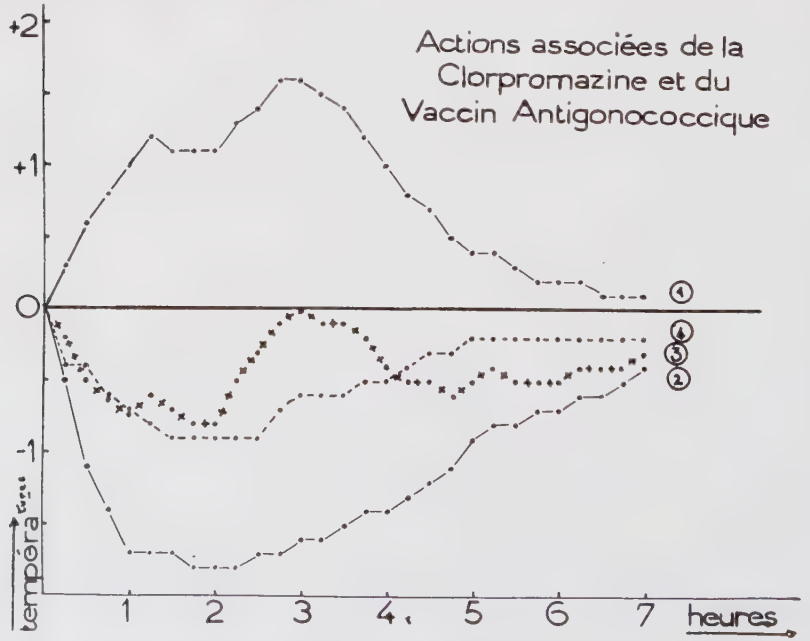



FIG. 35. — Lapins injectés avec 1,25 mg/kg de chlorpromazine s. c. et 100 millions de germes/kg de vaccin antigonococcique i. v.
1. - Hyperthermie dûe au vaccin seul. — 2. - Hypothermie dûe à la chlorpromazine seule. — 3. - Courbe théorique des actions associées des deux produits. — 4. - Courbe expérimentale obtenue.
**(Nota.** — Cf. note p. 48, Fig. 8).

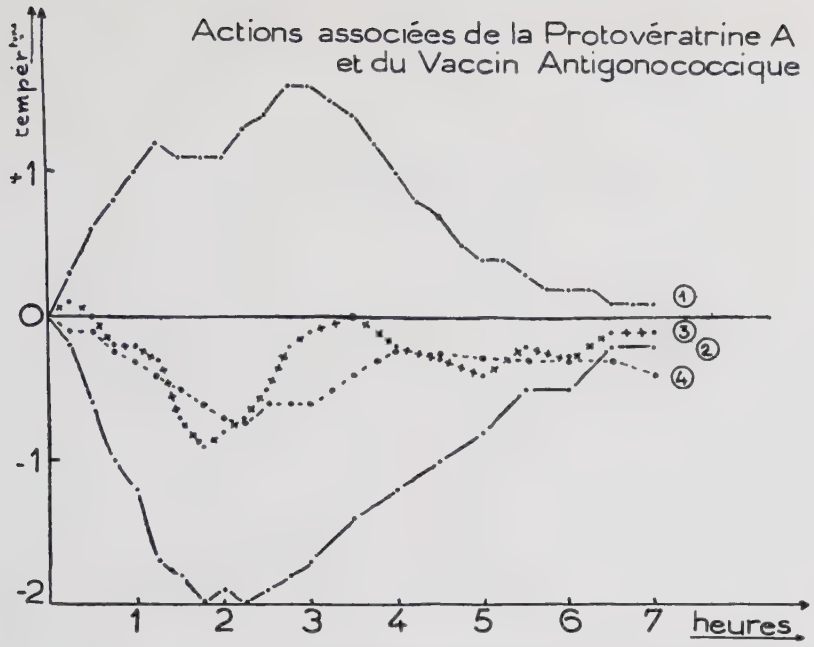



FIG. 36. — Lapins injectés avec 100 µg de protovératrine A et 100 millions de germes/kg de vaccin antigonococcique i. v.
1. - Hyperthermie dûe au vaccin seul. — 2. - Hypothermie dûe à la protovératrine A. - 3. - Courbe théorique des actions associées des deux produits. — 4. - Courbe expérimentale obtenue.

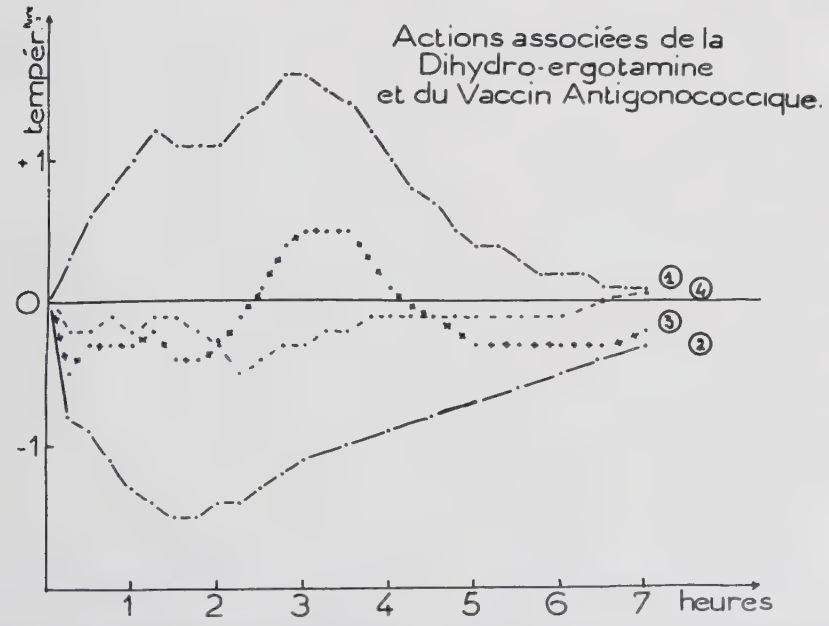



FIG. 37. — Lapins injectés avec 10 mg/kg de dihydroergotamine i. v. et 100 millions de germes de vaccin antigononoccique i. v.
1. - Hyperthermie dûe au vaccin seul. — 2. - Hypothermie dûe à la dihydroergotamine. — 3. - Courbe théorique des actions associées des deux produits. — 4. - Courbe expérimentale obtenue.

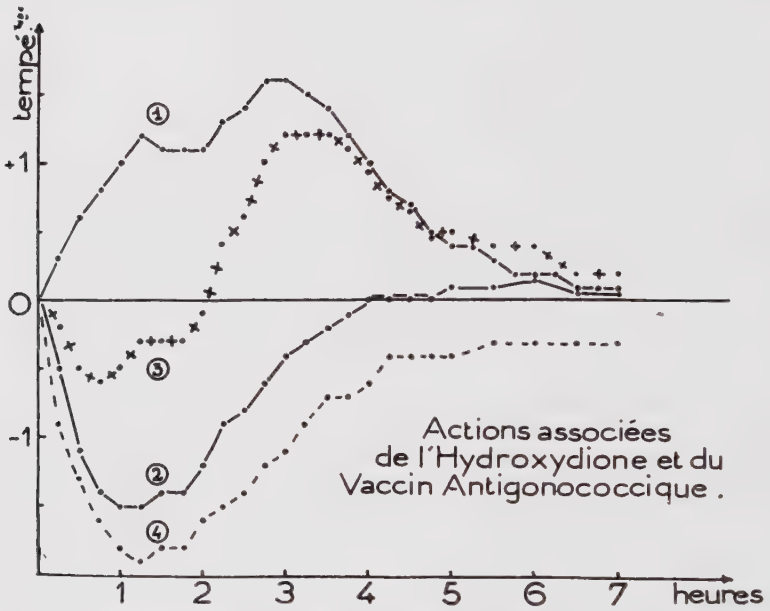



FIG. 38. — Lapins injectés avec 60 mg/kg d'hydroxydione i. v. et 100 millions de germes/kg de vaccin antigonococcique i. v.
1. - Hyperthermie dûe au vaccin seul. — 2. - Hypothermie dûe à l'hydroxydione. — 3. - Courbe théorique des actions associées des deux produits. — 4. - Courbe expérimentale obtenue.

Cette absence de signification de la différence entre les deux courbes est dûe à la grande dispersion des résultats autour des valeurs moyennes. Il faut cependant remarquer que les points moyens de la courbe n° 4 ont toujours une valeur inférieure à leurs homologues de la courbe n° 2. L'analyse statistique ne nous permet pas de conclure que les deux échantillons sont différents, ou, au contraire, identiques, le nombre d'expériences étant trop restreint pour qu'il soit possible d'émettre à ce sujet une conclusion définitive.

**EN RÉSUMÉ,** il est possible de dégager deux classes de résultats :

1. - Ceux obtenus en associant l'action hyperthermisante du vaccin antigonococcique aux hypothermies provoquées par l'hypoxie (Fig. 33), la chlorpromazine (Fig. 35), la protovératrine A (Fig. 36), et la dihydroergotamine (Fig. 37). Dans ces quatre cas, la résultante expérimentale de ces associations fournit une courbe sensiblement voisine de la courbe théorique obtenue comme nous l'avons définie plus haut. Tout se passe comme si les deux phénomènes d'hyper- et d'hypothermie évoluaient indépendamment sans qu'aucune action secondaire vienne interférer avec l'un ou avec l'autre.

2. - Ceux concernant les associations avec le froid (Fig. 34), ou l'hydroxydione (Fig. 38) : l'hyperthermie vaccinale est totalement supprimée, seule subsiste l'hypothermie comme si le vaccin n'avait pas été injecté.

## B - ESSAI D'INTERPRÉTATION

Remarquons tout de suite l'intérêt que présente la construction de la courbe théorique résultant de l'association d'un hyperthermisant avec différents hypothermisants. Beaucoup d'auteurs ont, en effet, mentionné la suppression de l'hyperthermie provoquée par l'injection de polysaccharide, ou de tel ou tel vaccin, par des drogues comme la chlorpromazine, la dihydroergotamine, ou les anesthésiques (cf. 1re partie, Ch. I, § I, p. 28 à 33). N'ayant pas auparavant examiné l'action propre de celles-ci vis-à-vis de la température centrale des animaux, ils n'ont pu s'apercevoir que l'inhibition n'était pas toujours totale en valeur absolue, c'est-à-dire que l'action du vaccin n'était pas entravée totalement. Au contraire, le mode de présentation que nous avons adopté fait apparaître deux éventualités :

— **l'inhibition partielle,** fournissant la première série de résultats ;

— **l'inhibition totale,** fournissant la seconde.

Il n'en demeure pas moins que l'interprétation des résultats, et l'essai de mise en lumière des mécanismes dont ils relèvent, sont difficiles. L'utilisation, ici, de techniques de neurologie ou de neuropharmacologie pourrait permettre de préciser ces résultats, en dégageant les voies efférentes mobilisées dans la réponse hyperthermique à l'injection, ou au contraire, celles qui se trouvent bloquées par la présence dans l'organisme des drogues supposées antagonistes. Nous nous proposons de poursuivre nos recherches dans cette direction.

*
* *

Au regard des résultats de la première série, il semble que l'on puisse envisager très schématiquement deux hypothèses :

1. - Des lieux d'action et des voies effectrices différents pour le vaccin antigonococcique d'une part, l'hypoxie, la chlorpromazine, la protovératrine A, la dihydroergotamine d'autre part : la résultante observée étant l'équilibre entre les deux phénomènes.

2. - Le vaccin antigonococcique agit par deux voies différentes dont l'une est bloquée par les quatre hypothermisants, l'autre demeurant libre et fournissant les courbes d'hypothermies observées, sensiblement identiques à la courbe théorique. Ceci impliquerait que l'hypothermie dûe à ces quatre agents relève de mécanismes identiques (ce qui est peu vraisemblable si l'on considère les modes d'action actuellement connus pour chacun d'eux), à moins que tous abaissent la réactivité de certains centres, laquelle entraîne une hypothermie proportionnelle à cet abaissement.

Rien ne nous permet d'opter pour l'une ou pour l'autre de ces éventualités. D'un point de vue physiologique, il semble peu vraisemblable que deux actions ayant apparemment des influences sur des centres thermorégulateurs voisins, puissent fournir des réponses totalement indépendantes l'une de l'autre.

Dans la seconde alternative, le choix des doses utilisées et l'hypothermie réalisée étant relativement arbitraires, le fait que, malgré cela, nous obtenions toujours une hypothermie résultante pratiquement identique à la courbe théorique (définie p. 115), cet ensemble de données semble appuyer l'hypothèse considérée.

*
* *

Si l'on considère maintenant la seconde série de résultats, inhibition totale de l'action du vaccin antigonococcique, nous pouvons dire que, dans le cas de l'anesthésique comme dans celui du froid, le blocage des différents centres intéressés est total, puisqu'aucune action n'apparaît plus.

La réaction du vaccin vis-à-vis d'un anesthésique à action centrale (hydroxydione sodique) montre bien qu'il s'agit d'une hyperthermie d'origine centrale.

Ignorant le retentissement sur les centres que pouvait avoir le refroidissement de l'animal tel que nous l'avons pratiqué, nous croyons pouvoir dire, par analogie avec ce que nous avons obtenu avec l'anesthésique, que le froid est susceptible d'inhiber, dans une certaine mesure, la réactivité de certains centres. Ceci peut expliquer les résultats présentés p. 84-92, impliquant une défaillance de la thermorégulation par le refroidissement ainsi réalisé.

CHAPITRE II

# β TÉTRAHYDRONAPHTYLAMINE ET HYPOTHERMISANTS

## A - LES RÉSULTATS

### 1. - Action associée à l'HYPOXIE [50-52]

L'hyperthermie disparaît totalement ; seule l'hypothermie se manifeste (Fig. 39, courbe 4). Bien que l'on puisse noter un léger retard dans son établissement, et une légère accentuation de la chute thermique par rapport à celle obtenue avec l'hypoxie, un calcul de $t$ pour l'ensemble des résultats obtenus entre 4 et 5 heures montre que les deux courbes ne sont pas significativement différentes ($t = 0{,}854$ pour $\mathbf{n} \neq 80$).

### 2. - Action associée au FROID

Dans ce cas également, suppression totale de la réaction d'hyperthermie. Tous les animaux manifestent une hypothermie (Fig. 40, courbes 3 et 4) plus profonde que ceux traités seulement par le froid (courbe 2).

Il faut cependant distinguer deux catégories de réponses : les unes avec un maximum d'hypothermie de — 2°3 (Fig. 40, courbe 3), les autres, soit un tiers des sujets, avec des chutes thermiques beaucoup plus profondes (7°4 en moyenne) sans retour vers la normale. Cette hypothermie a même provoqué la mort de quelques animaux en cours d'expérience.

Etant donné ces résultats, les animaux qui, **a priori**, pouvaient paraître aberrants, ne semblent pas à éliminer pour le calcul des résultats moyens, et la courbe 4 Fig. 40 serait, dans ces conditions, représentative des actions associées du froid et de la β tétrahydronaphtylamine.

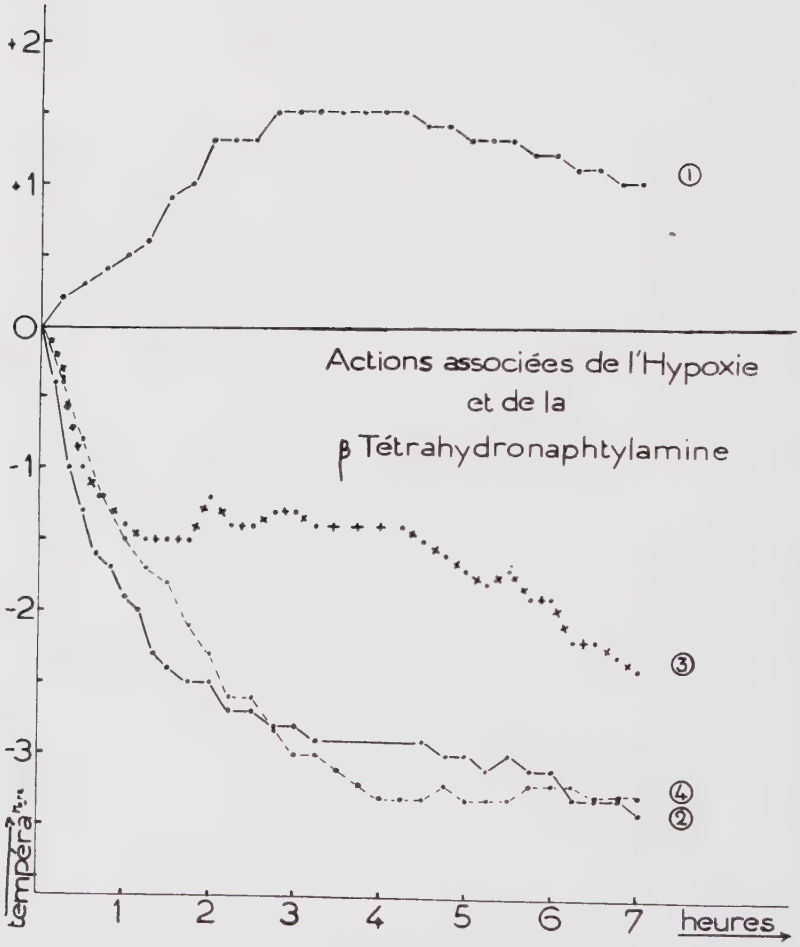



FIG. 39. — Lapins injectés par voie sous-cutanée avec 30 mg/kg s.c. de β tétrahydronaphtylamine et soumis à une hypoxie de $pO_2$ = 64,5 mm Hg (altitude fictive = 7 000 m).

1. - Hyperthermie dûe à la β tétrahydronaphtylamine seule, à P = 760 mm Hg. — 2. - Hypothermie dûe à l'hypoxie seule ($pO_2$ = 64,5 mm Hg). — 3. - Courbe théorique des actions associées de la tétrahydronaphtylamine et de l'hypoxie. — 4. - Courbe expérimentale obtenue.

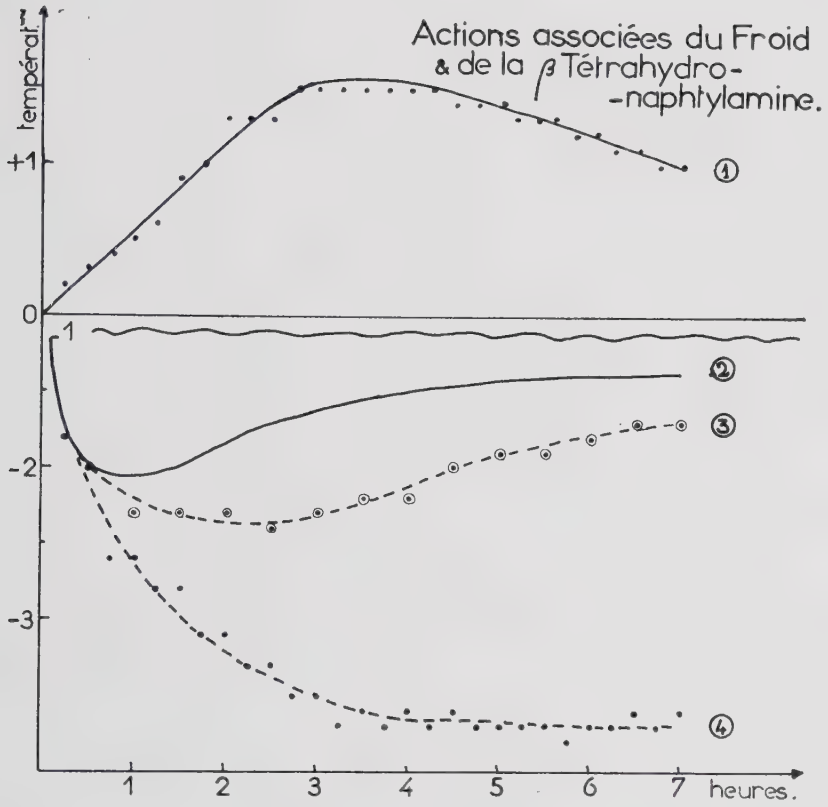



FIG. 40. — Lapins injectés par voie sous-cutanée avec 30 mg/kg/s.c. de β tétrahydronaphtylamine et refroidis à l'aide d'un ballonnet intra-gastrique.

1. - Hyperthermie dûe à la β THN seule. — 2. - Hypothermie dûe au froid seul. — 3 et 4. - Courbes expérimentales obtenues par actions associées du froid et de la β THN (voir le texte p. 123).

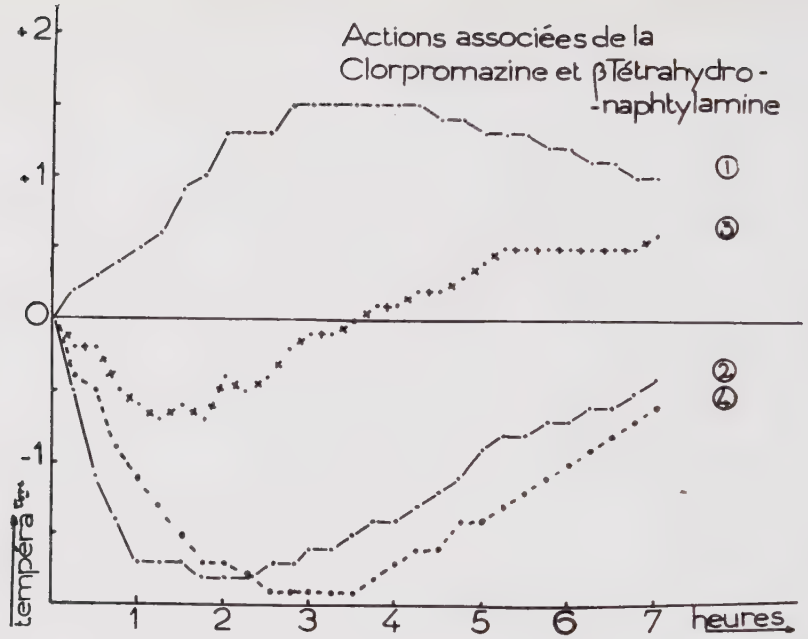



FIG. 41. — Lapins injectés avec 1,25 mg de chlorpromazine s. c. et 30 mg/kg de β THN s. c.

1. - Hyperthermie dûe à la β THN seule. — 2. - Hypothermie dûe à la chlorpromazine seule. — 3. - Courbe théorique des actions associées des deux produits. — 4. - Courbe expérimentale obtenue.

**(Nota.** — Cf. note p. 48, Fig. 8).

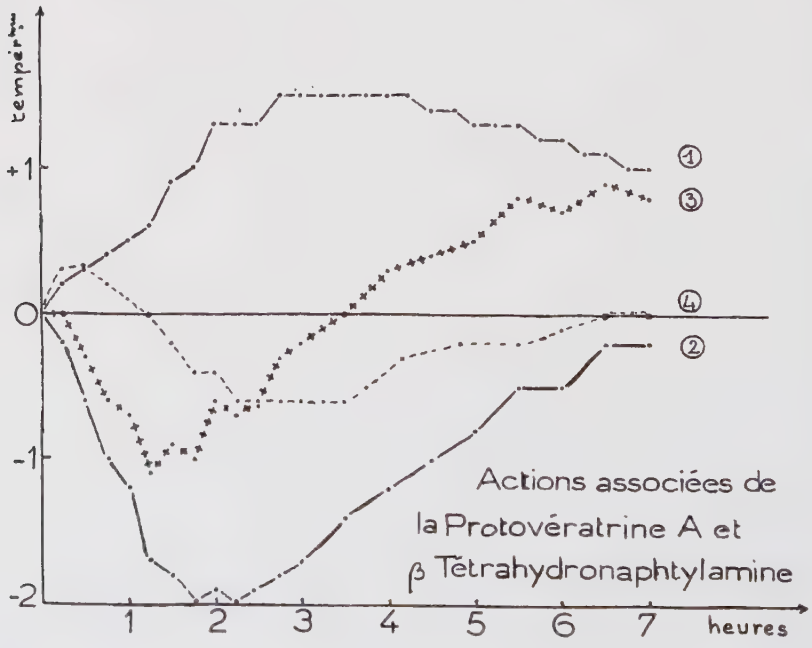



FIG. 42. — Lapins injectés avec 100 γg/kg de protovératrine A et 30 mg/kg de β tétrahydronaphtylamine (voie sous-cutanée).

1. - Hyperthermie dûe à la β tétrahydronaphtylamine seule. — 2. - Hypothermie dûe à la protovératrine A. — 3. - Courbe théorique des actions associées des deux produits. — 4. - Courbe expérimentale obtenue par actions associées des deux produits.

### 3. - Action associée à la CHLORPROMAZINE [51-52]

Nous retrouvons Fig. 41, courbe 4, une réponse du même type que celle obtenue avec l'hypoxie : retard à l'établissement de l'hypothermie, puis légère potentialisation de celle-ci, ce qui ralentit d'autant le retour à la normale.

L'analyse statistique par le test de STUDENT des résultats obtenus dans l'intervalle 3 h, 3 h 30, montre une différence légèrement significative ($P < 0{,}1$). Comme nous l'avons dit plus haut, la grande dispersion des résultats autour des valeurs moyennes, et le nombre relativement restreint d'expériences, ne nous permettent pas de conclure avec certitude sur la disparité ou la similitude des échantillons considérés.

### 4. - Action associée à la PROTOVÉRATRINE A [55-56]

Il y a dissociation nette entre la courbe de neutralisation théorique et la courbe expérimentale : dans une première phase, l'hyperthermie l'emporte, mais après la deuxième heure, la courbe expérimentale s'infléchit et se maintient à une hypothermie de — 0°6 avant le retour à la normale à partir de la quatrième heure (Fig. 42, courbe 4).

### 5. - Action associée à la DIHYDROERGOTAMINE [58]

Ici encore, nous retrouvons comme pour l'hypoxie et la chlorpromazine, une suppression totale du phénomène d'hyperthermie, et

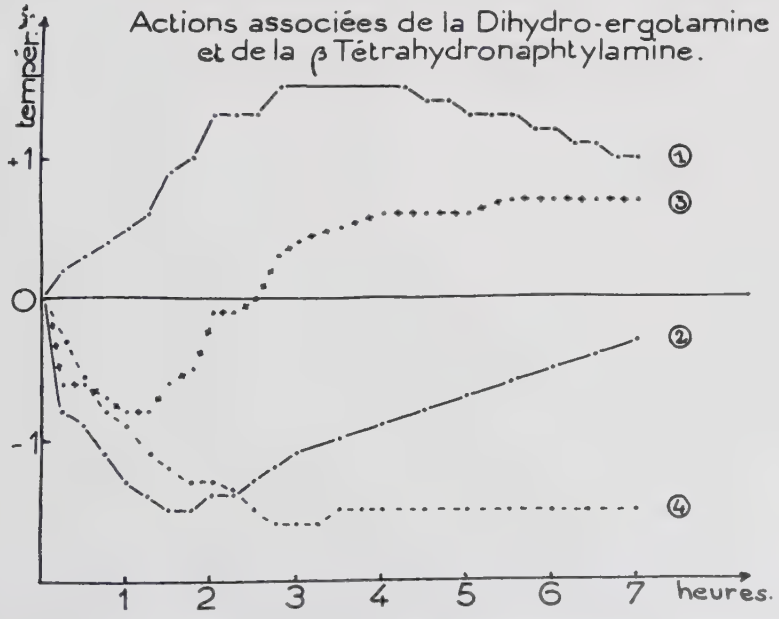



Fig. 43. — Lapins injectés avec 10 mg/kg de dihydroergotamine i. v. et 30 mg de β tétrahydronaphtylamine sous-cutanée.

1. - Hyperthermie dûe à la β tétrahydronaphtylamine seule. — 2. - Hypothermie dûe à la dihydroergotamine. — 3. - Courbe théorique des actions associées des deux produits. — 4. - Courbe expérimentale obtenue par action associée des deux produits.

l'établissement retardé de l'hypothermie au cours des deux premières heures ; mais, à ce moment, on observe une potentialisation nette de l'hypothermie sans retour vers la normale (Fig. 43, courbe 4).

Les calculs de $t$ du test de STUDENT pour les intervalles de temps 1 h 30, 1 h 45 et 3 h, 3 h 30, montrent que la différence n'est pas significative. On a respectivement $t = 0{,}89$ et $t = 1{,}40$ pour $\mathbf{n} \neq 40$. Cependant dans la dernière partie des courbes, cette différence devient significative : pour l'intervalle de temps 5 h, 7 h, on obtient $t = 3{,}75$ pour un degré de liberté voisin de 100.

### 6. - Action associée à l'HYDROXYDIONE SODIQUE [59]

Une fois encore, l'hyperthermie cède le pas à la chute de température centrale : les deux courbes d'hypothermie de l'hydroxydione seule et de l'action associée à celle de la β THN se confondent jusqu'au maximum de l'effet ; cependant, la seconde présente un palier d'hypothermie plus prolongé, d'où il résulte un retard pour la restauration du niveau thermique initial (Fig. 41, courbe 4). Cependant un calcul de $t$ pour l'intervalle de temps 1 h 30, 1 h 45 ($t = 1{,}97$) montre que cette différence est peu significative ($P \neq 0{,}05$ pour un degré de liberté $\neq 40$).

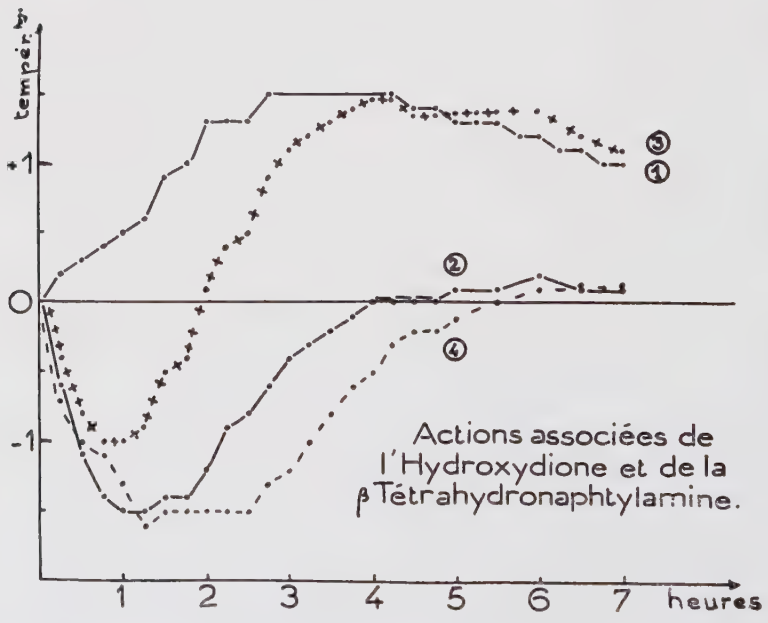



Fig. 44. — Lapins injectés avec 60 mg/kg d'hydroxydione i. v. et 40 mg/kg de β tétrahydronaphtylamine sous-cutanée.

1. - Hyperthermie dûe à la β tétrahydronaphtylamine seule. — 2. - Hypothermie dûe à l'hydroxydione. — 3. - Courbe théorique des actions associées des deux produits. — 4. - Courbe expérimentale obtenue par actions associées des deux produits.

**EN RÉSUMÉ** : quatre résultats peuvent se grouper en raison de l'aspect général identique des réponses obtenues : action associée de la β tétrahydronaphtylamine avec l'hypoxie (Fig. 39), la chlorpromazine (Fig. 41), la dihydroergotamine (Fig. 43), et l'hydroxydione (Fig. 44). Dans tous ces cas, seule l'hypothermie se développe comme si l'hyperthermisant n'existait pas, puis la chute thermique maximum se prolonge en palier avant que la courbe ne reprenne un cours ascendant vers le niveau de base. Le calcul statistique montre que la différence relevée entre les courbes de l'hypothermisant utilisé seul et de l'action associée avec l'hyperthermisant, est plus ou moins significative pour les trois derniers agents. Cependant, avec la dihydroergotamine, le retour à la normale ne se fait pas, c'est-à-dire que l'on a une légère potentialisation de l'hypothermie.

Pour la protovératrine A, on observe une courbe biphasique avec un clocher de + 0°3, au cours de la première heure, puis une hypothermie de — 0°6, et un retour à la normale.

Enfin, dans le cas du froid, on note un dérèglement de la thermorégulation dans le sens d'une fuite calorique, très nette dans certains cas.

## B - ESSAI D'INTERPRÉTATION

Une certaine identité des réponses obtenues vis-à-vis de l'hyperthermie provoquée par la β tétrahydronaphtylamine, dans les associations avec l'hypoxie (Fig. 39), la chlorpromazine (Fig. 41), la dihydroergotamine (Fig. 43), et l'hydroxydione sodique (Fig. 44), soulève la question de savoir s'il existe un facteur commun entre ces divers agents, susceptible de rendre compte de la suppression totale de cette hyperthermie. Cependant nous devons mettre à part l'hypoxie dont l'action hypothermisante n'est pas renforcée par la β THN. Les trois substances pharmacologiques utilisées voient, au contraire, leur effet potentialisé à des degrés divers dans l'ordre décroissant suivant : dihydroergotamine, chlorpromazine, hydroxydione sodique. Nous analyserons successivement :

— d'une part quelques modalités du renforcement de l'action de ces trois substances par la β tétrahydronaphtylamine, et

- d'autre part une hypothèse permettant d'interpréter l'hypothermie enregistrée dans les quatre cas groupés plus haut.

### 1. - Renforcement d'action.

Ceci suggère qu'un mécanisme lié à la présence de la molécule de β THN se surajoute à l'action propre de chacune des trois drogues. Cette interférence est peut-être imputable à une parenté entre les structures chimiques de ces quatre substances. Cette analogie structurale existe-t-elle? Si celle-ci est incontestable entre la β THN et la dihydroergotamine (cf. p. 34, tableau II), il n'en est pas de même avec les deux autres. Le seul rapprochement de cet ordre que l'on puisse tenter est la présence d'une amine tertiaire à l'extrémité de la chaîne aliphatique de la chlorpromazine (voir formules). Avec l'hydroxydione, même en écrivant sa formule comme nous l'avons fait p. 131, aucune

analogie de structure valable ne nous semble à retenir. Cependant, il est possible d'envisager un réarrangement moléculaire soit de l'une, soit de l'autre, donnant aux drogues des possibilités de synergie qui n'apparaissent pas sur la molécule intitiale (voir p. 62, au sujet de l'hydroxydione voir l'hypothèse de GRENELL [**109**]).

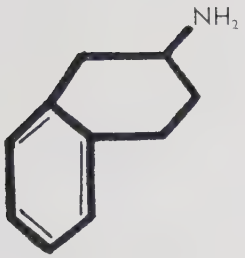
**2. - Hypothèse sur la suppression totale de l'action hyperthermisante de la β tétrahydronaphtylamine.**

Nous avons vu p. 36 comment agissaient les amphétamines et notamment la β tétrahydronaphtylamine au niveau des formations réticulées, bien que l'on ignore encore les aires électives de cette action. De plus, nous avons mentionné par ailleurs, la localisation dans cette région de certaines amines catéchiques, notamment de nor-adrénaline, et de sérotonine (cf. p. 21, 22). Bien que l'on ne possède pas encore des informations homogènes sur la participation de l'une ou de l'autre de ces amines dans le déclenchement des réactions dûes à la β THN, cette participation semble être en cause quel qu'en soit le processus. Pour expliquer le blocage de cette activité, on peut envisager comme possible une action à ce niveau des agents antagonistes. D'après ce que l'on sait des modalités d'action de ces drogues au niveau central, peut-on envisager cette hypothèse comme probable ?

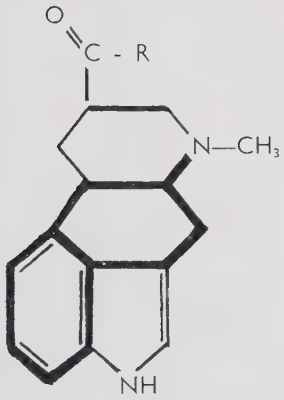
= Pour l'**hypoxie** utilisée ($pO_2 = 64{,}5$ mm Hg, soit une altitude fictive de 7 000 m), nous avons vu que les concentrations en ATP du cerveau diminuent (cf. p. 46), diminution qui serait liée pour quelques auteurs à la disparition de certaines de ses fonctions. Il est peut-être possible de rapprocher de cet abaissement de l'ATP certains résultats obtenus pour d'autres points de l'organisme, notamment au niveau de la médullo-surrénale. Selon HILLARP [**119**] il existerait un lien étroit entre les concentrations en ATP et celles en catécholamines : la diminution de l'une entraînant celle de l'autre. On peut se demander, dans ces conditions, s'il n'existe pas une relation entre l'inhibition de l'action de la β THN et la disparition possible de certaines catécholamines. Ceci impliquerait que la napthylamine agit par l'intermédiaire de ces substances, ou bien que l'ATP joue auprès de la β THN le même rôle que celui qui la lie à ces amines.

= Pour la **chlorpromazine,** étant donné son action dépressive sur les influences caudales des formations réticulées, et, également, sur certaines activités rostrales, notamment celles qui se manifestent habituellement lors de l'excitation de l'hypothalamus (cf. p. 21), on pouvait s'attendre à un antagonisme entre les deux drogues. L'altération par la chlorpromazine de la réponse centrale des médiateurs chimiques telle qu'on la signale dans la littérature (cf. p. 49), serait une fois encore en accord avec les résultats expérimentaux que nous avons obtenus et avec la possibilité d'une action de la β THN par l'intermédiaire de ces mêmes médiateurs.

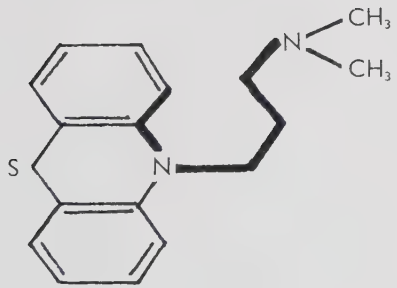
= Le cas de la **dihydroergotamine** relèverait peut-être de faits analogues si l'on s'en réfère aux résultats, encore fragmentaires à notre connaissance, tels que les mentionnent différents auteurs. Cependant son action propre d'antagoniste de toutes les fonctions du système nerveux autonome, qu'elles soient centrales ou périphériques, faisait prévoir une action inhibitrice vis-à-vis des effets de la β THN, que l'expérience a confirmée.



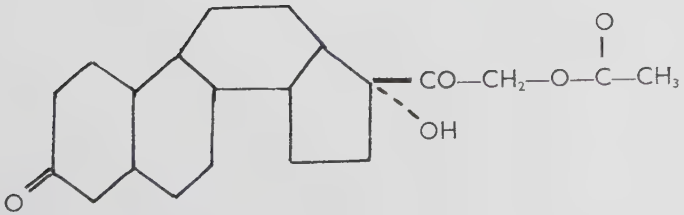

β Tétrahydronaphthylamine.




Dihydroergotamine (1)




Chlorpromazine




Hydroxydione sodique

(1) Pour le radical R, voir p. 57).

Nous avons mentionné au paragraphe 1 l'analogie structurale entre la β THN et la dihydroergotamine. Des travaux de BOVET et coll. à ce sujet (cf. 1re partie, Ch. III, § II, p. 33-35), nous rappellerons ici deux faits susceptibles d'expliquer d'une part l'antagonisme dihydroergotamine—β THN, et d'autre part la synergie β THN—dihydroergotamine vis-à-vis des propriétés hyperthermisante et hypothermisante de l'une ou de l'autre :

1. - les propriétés ambivalentes de la molécule de β THN, à la fois sympathomimétique et sympatholytique ; la première se trouvant inhibée par la dihydroergotamine, tandis que la seconde se trouve démasquée par cette drogue et vient renforcer les propriétés de cette dernière, confirmant ce que nous avons dit au § 1.

2. - pour des corps de structure chimique voisine, celui dont la structure est la plus complexe l'emporte sur l'action de la molécule la plus simple (BOVET [**24**]).

= Quant à l'**hydroxydione,** hormis son action anesthésique générale qui la fait ranger **a priori** parmi les agents synchronisants de l'EEG, il ne nous est pas possible d'invoquer d'autre modalité d'action pour interpréter les résultats obtenus avec la β THN.

*
* *

Le mécanisme de l'action résultant de l'association de la β tétrahydronaphtylamine avec **le refroidissement,** tel que nous le pratiquons, demeure mystérieux. Nous avons mentionné p. 84-89 le dérèglement de la thermogenèse de réchauffement avec le procédé utilisé, malgré la faible amplitude de l'hypothermie. Ce dérèglement s'intensifie sous l'influence de la β THN, mais il ne nous est pas possible d'envisager quelque mécanisme que ce soit, pour tenter d'en éclaircir la genèse.

*
* *

Le léger clocher hyperthermique manifesté lors de l'association de la β THN avec la **protovératrine A** a son maximum situé au cours de la première heure après l'injection. Il concorde avec l'hypermétabolisme d'origine adrénalinique manifesté par cette dernière dans nos conditions expérimentales (cf. p. 105, tableau XI). A ce moment, l'activité sympathomimétique de la β THN semble renforcer l'action hypermétabolique de l'adrénaline circulante, puisque, à ce moment, la thermogenèse compense la déperdition calorique habituellement enregistrée avec la protovératrine A. L'hypothermie qui s'établit ensuite étant nettement inférieure à celle de la protovératrine A, il faut admettre qu'un certain antagonisme existe entre les deux actions. Nous sommes tenté d'y voir la manifestation de ce que BLANPIN [**19**] nomme « antagonisme indépendant », en raison de leurs effets opposés sur les effecteurs placés sous la dépendance des systèmes parasympathique dans le cas de la protovératrine A et sympathique dans celui de la β THN. De plus, leurs points d'actions probables sur des noyaux voisins situés dans les formations réticulées du mésencéphale, permettent d'envisager une compétition d'action à ce niveau. Il serait intéressant de savoir si l'une et l'autre des deux substances agissent électivement sur certaines zones nerveuses centrales, ou au niveau périphérique.

CHAPITRE III

# DINITROPHÉNOL-2,4 ET HYPOTHERMISANTS

## A - LES RÉSULTATS

A plusieurs reprises, l'association du dinitrophénol à divers agents hypothermisants a entraîné chez les animaux une forte mortalité qui nous obligea à modifier le protocole expérimental pour éliminer cette difficulté. L'origine de cette mortalité n'est pas toujours la même : avec la protovératrine A, par exemple, nous obtenons une potentialisation de l'action fébrile du DNP entraînant une hyperthermie mortelle pour le Lapin. Dans les autres cas, il semble que l'hyperpnée provoquée par le DNP quelques minutes après l'injection s'oppose, soit à des phénomènes d'hypoventilation pulmonaire (cas de l'anesthésie), soit à un approvisionnement déficient en oxygène (cas de l'hypoxie), ce qui, somme toute, revient au même vis-à-vis de l'augmentation des besoins en oxygène déclenchée par cette drogue.

Nous mentionnerons, lors de chaque exposé de résultats, les modifications expérimentales effectuées pour pallier ces inconvénients.

De plus, le fait que, dans certains cas, l'hyperthermie dûe au dinitrophénol n'est pas affectée par l'action simultanée des divers agents pharmacodynamiques hypothermisants, nous a conduit à faire agir les uns ou les autres au moment du maximum d'action de l'agent supposé antagoniste.

### 1. - Action associée à l'HYPOXIE [50-52]

Ces expériences ont été rendues difficiles, comme nous le disions plus haut, par l'augmentation de la mortalité des animaux injectés et soumis à l'hypoxie. Tous les sujets ayant reçu cette drogue et maintenus à $pO_2 = 64{,}5$ mm Hg (altitude fictive = 7 000 m) meurent en moins d'une heure, présentant les symptômes de crises asphyxiques.

Ceci nous a obligé à modifier nos essais de deux façons :

*a)* En réduisant le choc de la première heure d'hypoxie par maintien des lapins une heure à $pO_2 = 85$ mm Hg (altitude fictive : 5 000 m),

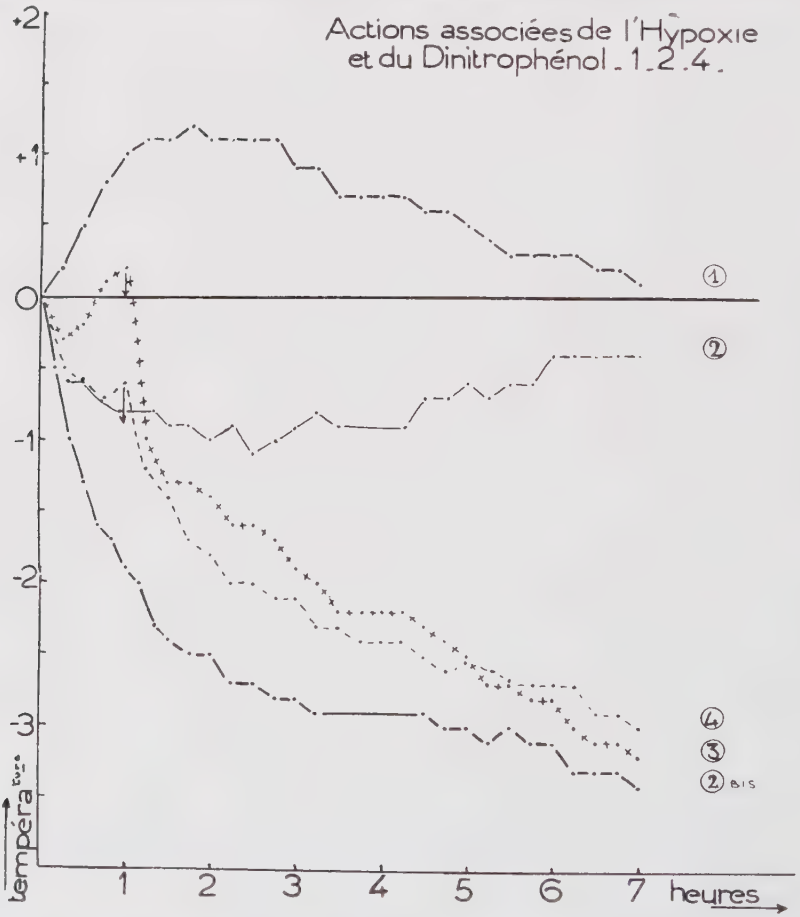



Fig. 45. — Dinitrophénol (25 mg/kg i. v.) injecté à des lapins soumis à une hypoxie de $pO_2 = 85$ mm Hg pendant 1 heure (altitude fictive de 5 000 m), puis de 64,5 mm Hg pendant 6 heures (altitude fictive de 7 000 m).

1. - Hyperthermie dûe au DNP seul. — 2 et 2 bis. - Hypothermie dûe à des hypoxies respectivement de $pO_2 = 85$ mm Hg et $pO_2 = 64{,}5$ mm Hg. — 3. - Courbe théorique de l'expérience. — 4. - Courbe expérimentale obtenue, ↓ passage de $pO_2 = 85$ mm Hg à $pO_2 = 64{,}5$ mm Hg.

puis les six heures suivantes à $pO_2 = 64,5$ mm Hg. Bien que réduite par ces précautions, la mortalité atteint 40 p. 100 (Fig. 45, courbe 4).

*b)* On maintient les animaux uniquement à $pO_2 = 85$ mm Hg pendant les 7 heures (Fig. 46, courbe 4).

Dans les deux figures 45 et 46, la courbe expérimentale se maintient plus ou moins nettement au-dessous de la courbe théorique, mais alors qu'à $pO_2 = 85$ mm Hg l'écart entre les deux courbes s'exagère dans les dernières heures, à $pO_2 = 64,5$ mm Hg il y a une légère tendance au réchauffement à partir de la sixième heure.

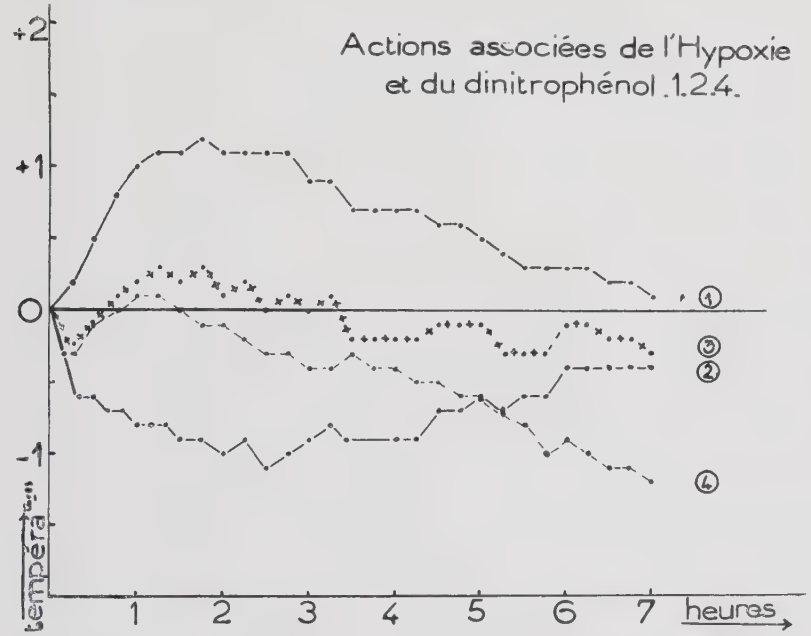



FIG. 46. — Lapins injectés par voie i. v. avec 25 mg/kg de dinitrophénol et soumis à une hypoxie de $pO_2 = 85$ mm Hg (altitude fictive = 5 000 m).

1. - Hyperthermie dûe au DNP seul à p = 760 mm Hg. — 2. - Hypothermie dûe à l'action de l'hypoxie seule ($pO_2 = 85$ mm Hg). — 3. - Courbe théorique des actions associéesdu DNP et de l'hypoxie ($pO_2 = 85$ mm Hg). — 4. - Courbe expérimentale obtenue.

## 2. - Action associée au FROID

Ici également la mortalité nous a obligé à bien des tâtonnements (1). Les résultats présentés ont été obtenus avec le protocole expérimental

(1) Voici rapidement résumés les résultats de nos échecs. Si l'injection se fait en même temps que le remplissage du ballonnet, à des temps variables allant jusqu'à 20 minutes après la mise en place du dispositif, nous constatons une survie sur 7 animaux traités. Chez cet animal, seule l'hypothermie apparaît ; les autres lapins meurent en moins d'une heure quinze sans que jamais la chute thermique soit entravée par le dinitrophénol. Si maintenant on refroidit l'animal et qu'on injecte le DNP 1 h 30 après la mise en expérience, l'animal meurt de 30 minutes à 1 heure après cette injection avec une amorce très nette de restauration de la température centrale.

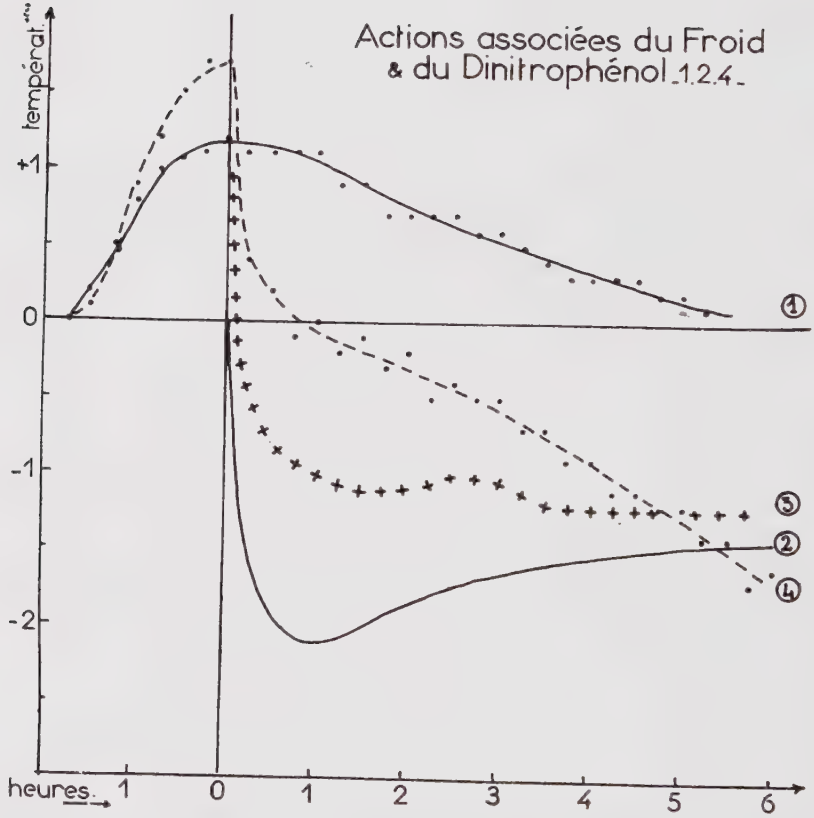



FIG. 47. — Lapins injectés avec du dinitrophénol-2,4 (25 mg/kg i. v.) et soumis au refroidissement intra-gastrique 1 h 45 après cette injection.
1. - Hyperthermie dûe au DNP seul. — 2. - Hypothermie dûe au refroidissement seul. — 3. - Courbe théorique des actions associées du DNP et du refroidissement. — 4. - Courbe expérimentale obtenue, le DNP étant injecté 1 h 45 avant l'établissement de la circulation d'eau froide.

réalisé comme suit : préparation de l'animal (cf. p. 81-84) après un repos de 45 minutes environ, injection de DNP ; 1 h 45 après cette injection, au maximum de l'hyperthermie, on remplit le ballonnet d'eau froide (14-15°). L'hyperthermie cède immédiatement (Fig. 47, courbe 4). La température normale est atteinte en une demi-heure, et la chute thermique se poursuit sans présenter de palier ; ceci tient au fait que deux animaux sur sept traités dans ces conditions ont des températures centrales qui s'abaissent de façon continue.

### 3. - Action associée à la CHLORPROMAZINE [51-52]

En se reportant à la Fig. 48, courbe 3, on voit que la dose habituellement utilisée de 1,25 mg/kg sous-cutanée n'altère pas la pre-

mière phase de l'accès fébrile entraîné par l'injection de dinitrophénol, mais, par contre, accélère le retour de la température centrale vers la normale. Celle-ci se stabilise ensuite à un niveau inférieur (— 0°4).

Devant ces résultats, nous avons étudié l'action de doses plus élevées, pensant accentuer ces deux phénomènes et aboutir à l'inhibition totale de l'hyperthermie. Or, l'emploi de doses doubles (2,50 mg/kg) ou quadruples (5 mg/kg) n'a pas modifié la réponse fébrile (Fig. 48, courbe 3, et Fig. 49, courbes 4 et 5), mais a seulement accentué l'hypothermie succédant à la phase de défervescence (Fig. 49).

L'identité des réponses obtenues dans les associations du DNP avec les doses de 1,25 et 2,50 mg/kg de chlorpromazine se trouve confirmée par l'analyse statistique des résultats. En effet, un calcul de $t$ pour les courbes d'hypothermie obtenues avec ces deux doses de l'hypothermisant utilisé seul, pour l'intervalle de temps 1 h 30 à 3 h 15, donne $t = 0{,}185$, c'est-à-dire une valeur non significative pour un degré de liberté $n > 60$. La différence n'étant pas significative, les

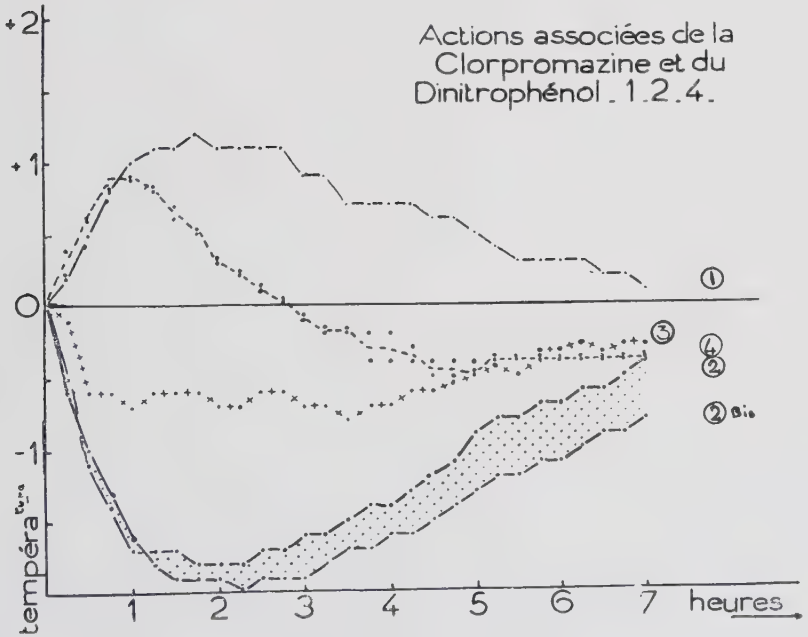



Fig. 48. — Lapins injectés avec 25 mg/kg/i. v. de dinitrophénol et de la chlorpromazine aux doses de 1,25 mg et 2,50 mg/kg sous-cutanée.

1. - Hyperthermie dûe au dinitrophénol seul. — 2 et 2 bis. - Hypothermie dûe à la chlorpromazine seule, aux doses respectives de 1,25 mg et 2,50 mg/kg. — 3. - Courbe théorique dûe à l'action associée des deux produits aux doses sus-indiquées. — 4. - Courbe expérimentale obtenue de l'action associée du dinitrophénol et de la chlorpromazine aux deux doses de 1,25 mg et 2,50 mg/kg.

(**Nota.** — Cf. note p. 48, Fig. 8).

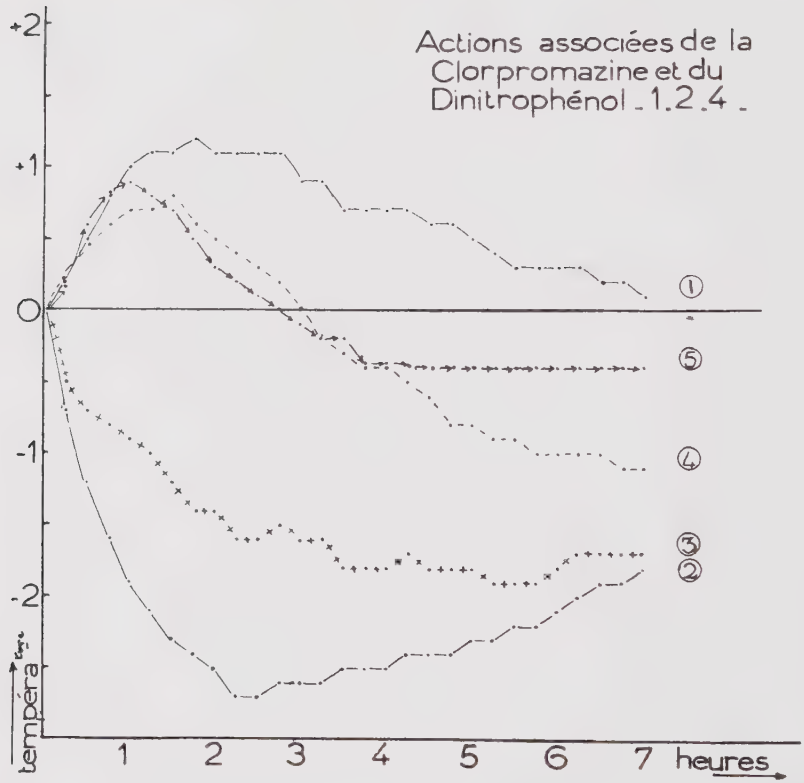



FIG. 49. — Lapins injectés avec 25 mg/kg/i. v. de dinitrophénol et de la chlorpromazine (5 mg/kg/s. c.).

1. - Hyperthermie dûe au DNP seul. — 2. - Hypothermie dûe à 5 mg de chlorpromazine. — 3. - Courbe théorique des actions associées. — 4. - Courbe expérimentale trouvée. — 5. - Courbe expérimentale obtenue dans les mêmes conditions avec 1,25 mg et 2,50 mg de chlorpromazine.

(**Nota.** — Cf. note p. 48, Fig. 8).

résultats de l'association avec le DNP étaient prévisibles, et cette étude n'aurait pas été nécessaire si nous avions pratiqué ce test statistique en cours d'expérience.

Le même test de $t$ effectué pour les deux courbes résultant de l'association du DNP avec 1,25 mg et 5 mg/kg de chlorpromazine pour l'intervalle de temps 0 h 45, 1 h, 1 h 15 montre que la différence qui apparaît n'est pas significative ($t = 0{,}78$). Le calcul statistique confirme bien les conclusions expérimentales.

Poussant plus loin nos investigations, nous avons voulu voir si l'hypothermie par la chlorpromazine une fois installée chez l'animal, la drogue était capable d'entraver les mécanismes responsables de la fièvre dinitrée. Les résultats enregistrés montrent qu'il n'en est rien (Fig. 50, courbe 4) : l'injection de DNP rétablit le niveau thermique

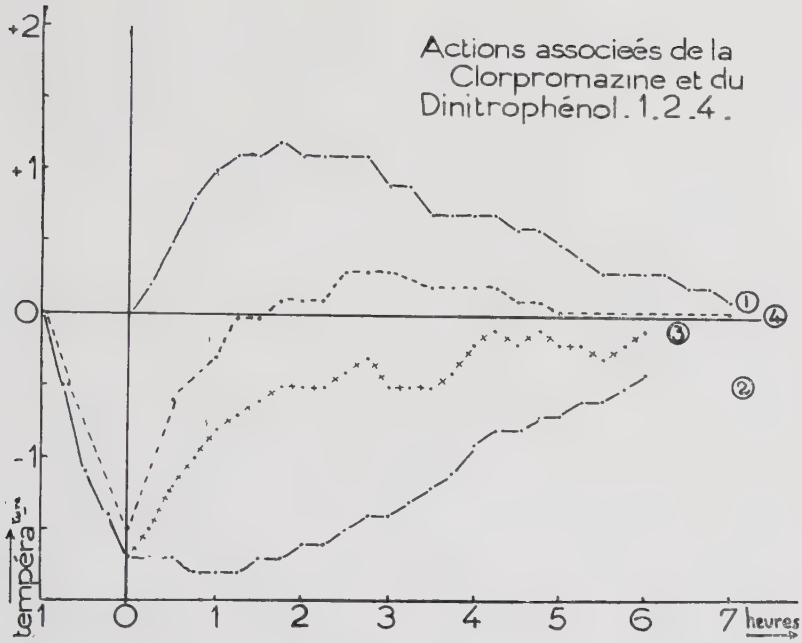



Fig. 50. — Chlorpromazine (1,25 mg/kg, voie sous-cutanée), injectée à des lapins une heure avant 25 mg/kg de dinitrophénol intraveineux.

1. - Hyperthermie dûe au dinitrophénol seul. — 2. - Hypothermie dûe à la chlorpromazine seule. — 3. - Courbe théorique des actions associées. — 4. - Courbe expérimentale obtenue.

(**Nota.** — Cf. note p. 48, Fig. 8).

initial et même le dépasse légèrement avant d'y revenir. **En valeur absolue,** l'action fébrile est plutôt exagérée dans ces conditions.

### 4. - Action associée à la PROTOVÉRATRINE A [55-56]

Avec ce corps, un phénomène inattendu de potentialisation de l'action hyperthermisante du dinitrophénol nous a obligé à varier les doses pour tenter d'en interpréter le mécanisme. De plus, on peut distinguer deux phases dans l'évolution de la courbe thermique : une période d'hyperthermie durant les premières heures, puis une période de défervescence où le retour à la température normale est accéléré par rapport à la courbe des animaux témoins injectés avec du dinitrophénol seul.

**Hyperthermie des premières heures.**

A la dose habituellement bien supportée de 100 µg/kg de protovératrine A, en présence de DNP, l'hypothermie protovératrinique est remplacée par une hyperthermie beaucoup plus rapide et plus intense qu'avec le DNP seul (Fig. 51, courbe 3 bis). Cette hyperthermie peut atteindre 3°1 au moment de la mort. Dans ces conditions, la mortalité est de 7 morts sur 10 animaux traités.

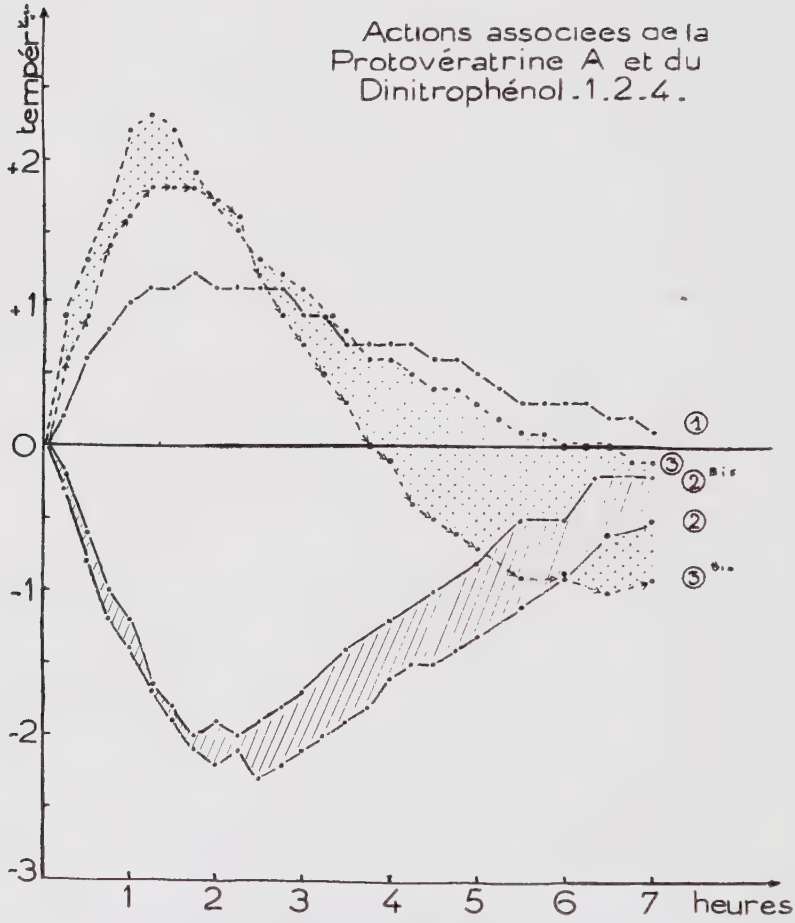



FIG. 51. — Etude du dinitrophénol (25 mg/kg, voie i. v.) chez des lapins, associé à la protovératrine A (voie sous cutanée).

1. - Hyperthermie dûe au DNP seul. — 2. - Hypothermie dûe à 175 µg de protovératrine A. — 2 bis. - Hypothermie dûe à 100 µg de protovératrine A. — 3. - Hyperthermie dûe à 175 µg de protovératrine A + DNP. — 3 bis. - Hyperthermie dûe à 100 µg de protovératrine A + DNP.

L'élévation de la dose de protovératrine à 175 µg/kg ne s'oppose pas davantage à l'hyperthermie, mais l'exagère encore (Fig. 51, courbe 3). L'abaissement à 50 et même 25 µg de protovératrine A n'empêche pas la poussée thermique de se développer, celle-ci se maintenant au niveau de celle dûe au DNP seul (Fig. 52 et 53). Pour les deux courbes correspondant au DNP seul et à l'association DNP-Proto. A à la dose de 50 µg/kg, pour lesquelles l'action potientialisante de la protovératrine pouvait sembler se manifester encore, un calcul de $t$ montre que pour l'intervalle de temps 0 h 45, 1 h, la différence n'est pas significative ($t = 0{,}29$).

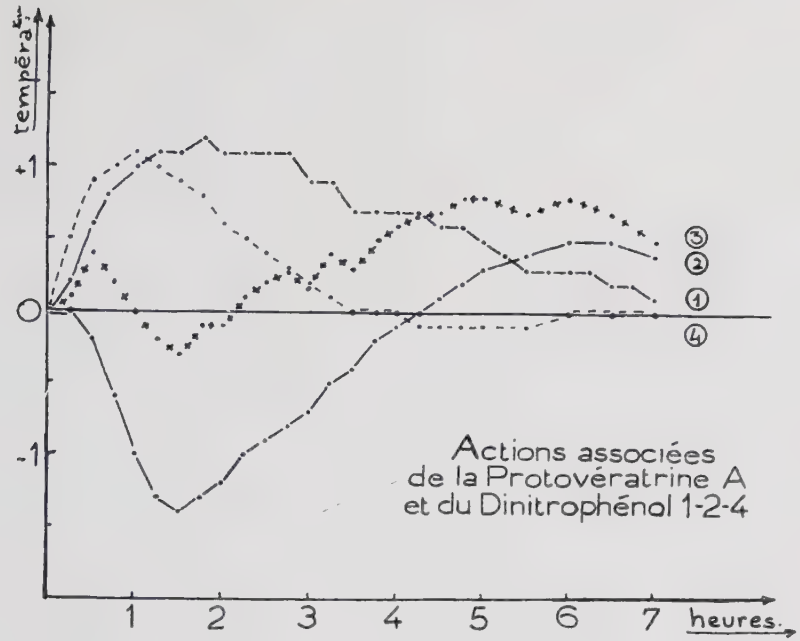



FIG. 52. — Etude du DNP (25 mg/kg voie i. v.) chez des lapins, associé à la protovératrine A (50 µg/kg/s.c.)
1. - Hyperthermie dûe au DNP seul. — 2. - Hypothermie dûe à la protovératrine A. — 3. - Courbe théorique des actions associées. — 4. - Courbe expérimentale des actions associées.

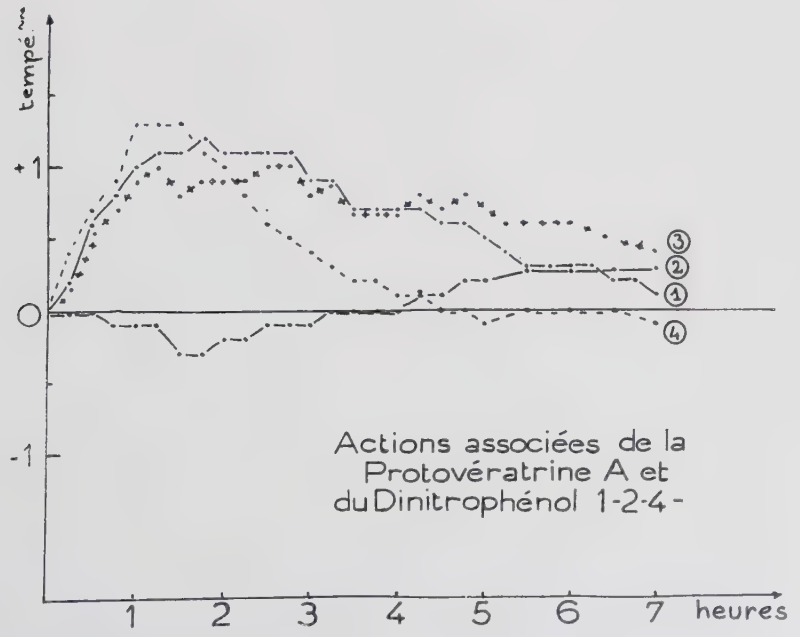



FIG. 53. — Etude du DNP (25 mg/kg voie i. v.) chez des lapins, associé à la protovératrine A (25 µg/kg/s.c.)
1. - Hyperthermie dûe au DNP seul. — 2. - Hypothermie dûe à la protovératrine A. — 3. - Courbe théorique des actions associées. — 4. - Courbe expérimentale des actions associées.

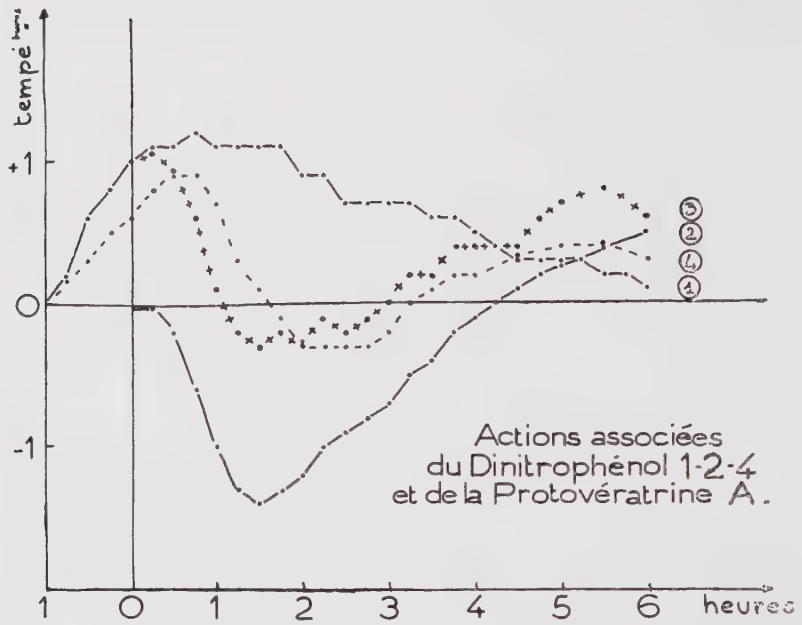



FIG. 54. — Etude du dinitrophénol (25 mg/kg, voie i. v.) chez les lapins, associé à la protovératrine A (50 µg/kg/s.c.)
1. - Hyperthermie dûe au DNP seul. — 2. - Hypothermie dûe à la protovératrine A. — 3. - Courbe théorique des actions associées. — 4. - Courbe expérimentale obtenue le DNP étant injecté une heure avant la protovératrine.

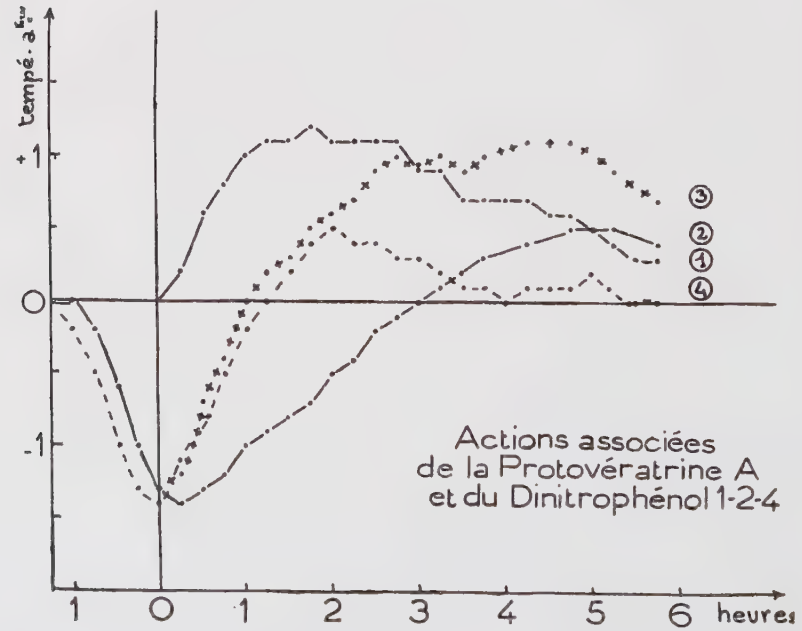



FIG. 55. — Etude du dinitrophénol (25 mg/kg, voie i. v.) associé chez des lapins à la protovératrine (50 µg/kg/s.c.)
1. - Hyperthermie dûe au dinitrophénol seul (25 mg/kg). — 2. - Hypothermie dûe à la protovératrine A seule (50 µg). — 3. - Courbe théorique des actions associées. — 4. - Courbe expérimentale obtenue, la protovératrine étant injectée une heure avant le DNP.

Cette exagération de l'hyperthermie dûe au DNP par la protovératrine A n'existe que si les deux produits sont injectés presque simultanément. Si nous décalons les deux injections d'une heure, l'antagoniste étant injecté au maximum de l'hyperthermie (Fig. 54) ou de l'hypothermie (Fig. 55), la courbe expérimentale accompagne alors la courbe théorique.

**Hypothermie des dernières heures.**

Dans la deuxième partie de l'expérience, quelles que soient les doses de protovératrine A utilisées (25 à 175 µg), la courbe expérimentale s'abaisse plus vite que celle du DNP utilisé seul, et se situe nettement en dessous de la courbe de neutralisation théorique, et même parfois en dessous de la courbe d'hypothermie de la protovératrine A elle-même.

**5. - Action associée à la DIHYDROERGOTAMINE [58]**

Ici encore, l'hyperthermie se maintient, se déclenchant même plus précocement en présence de dihydroergotamine, comme le montre l'analyse statistique des résultats. Une accélération de la diminution de cette hyperthermie lui fait suite, pour s'achever par une hypothermie plus marquée qu'avec la dihydroergotamine seule (Fig. 56, courbe 4).

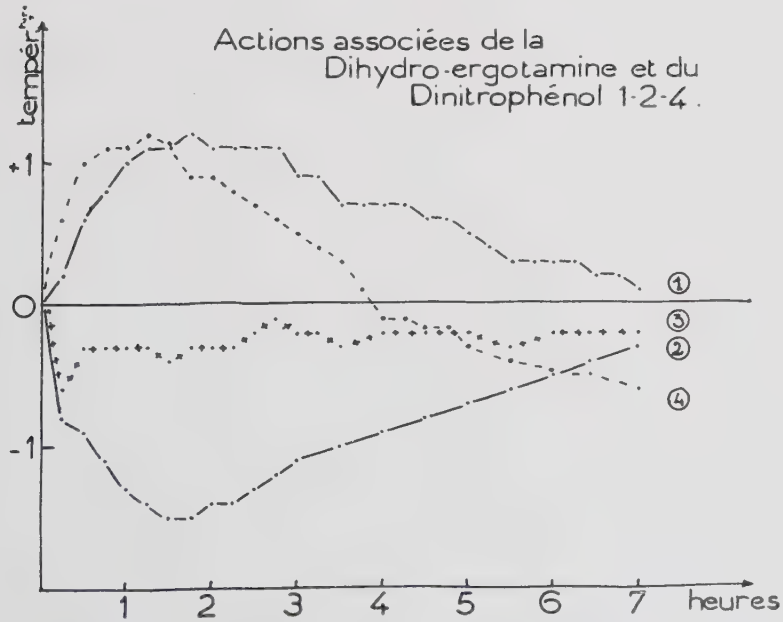
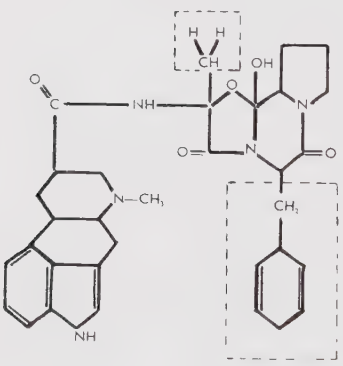



Fig. 56. — Lapins injectés avec 10 mg/kg de dihydroergotamine i. v. et 25 mg/kg de dinitrophénol i. v.

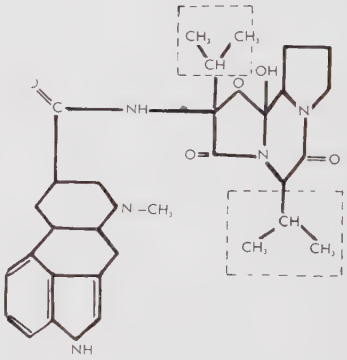
1. - Hyperthermie dûe au dinitrophénol seul. — 2. - Hypothermie dûe à la dihydroergotamine. — 3. - Courbe théorique des actions associées des deux produits. — 4. - Courbe expérimentale obtenue par action associée des deux produits.

Le rapprochement du comportement de la chlorpromazine et de la dihydroergotamine vis-à-vis du dinitrophénol, nous a conduit à utiliser un sympatholytique plus pur et plus puissant : la dihydroergocornine (1), possédant également des propriétés hypométabolisantes.

Les deux formules en montrent la parenté de constitution.



Dihydroergotamine.



Dihydroergocornine.

La dihydroergotamine n'a pas une action vasculaire unique. Ses effets correspondent à la somme algébrique de deux actions vasculaires, l'une centrale hypotonisante, l'autre périphérique constrictrice. La dihydroergocornine, elle, n'intervient que sur le centre vaso-dilatateur central (ROTHLIN [**204-205-207**]). De plus, la dihydroergocornine étant hypométabolisante [**207**], nous pouvions donc espérer diminuer l'hyperthermie de la première phase.

La courbe moyenne (Fig. 57, courbe 4) porte sur les résultats de 16 lapins survivants sur 20 traités par la dihydroergocornine associée au DNP. Elle montre une diminution générale de la courbe d'hyperthermie du dinitrophénol, mais l'hypothermie rencontrée avec la dihydroergocornine est inexistante.

### 6. - Action associée à l'HYDROXYDIONE SODIQUE [59]

L'expérimentation est rendue difficile par la mortalité qu'entraîne l'association des deux réactifs. Dans nos conditions habituelles d'expériences (injections simultanées des deux produits) cette mortalité est de 4 sur 5 lapins en moins de quarante minutes.

---

(1) Mise obligeamment à notre disposition par les Professeurs ROTHLIN et CERLETTI, de Bâle.

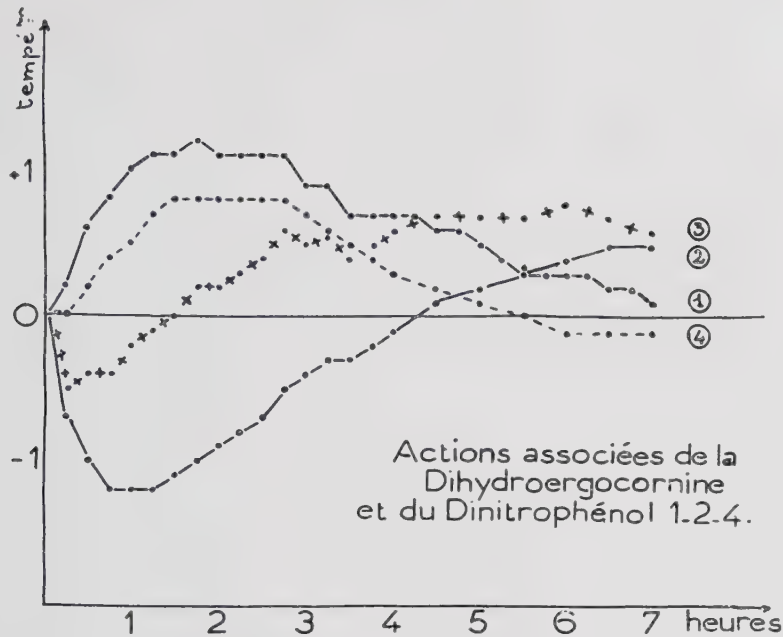



FIG. 57. — Lapins injectés avec 5 mg/kg de dihydroergocornine i. v. et 25 mg/kg de dinitrophénol i. v.

1. - Hyperthermie dûe au dinitrophénol seul. — 2. - Hypothermie dûe à la dihydroergocornine seule. — 3. - Courbe théorique des actions associées des deux produits. — 4. - Courbe expérimentale obtenue par action associée des deux produits.

Si nous injectons l'anesthésique au moment de l'acmé du DNP (soit une heure trente après l'injection de ce dernier), 7 animaux sur les 13 traités meurent entre quinze minutes et une heure quarante-cinq après l'injection d'hydroxydione (la plus forte mortalité se situant entre la trentième et la quarantième minute). La figure 58, courbe 4, montre que l'hyperthermie n'est pratiquement pas modifiée par l'anesthésique utilisé.

A quoi peut-on attribuer cette mortalité excessive ?

Lors de nos premiers essais, nous avions constaté une gêne respiratoire nette. Aussi avions-nous pensé que l'altération de la respiration pouvait être en cause. Pour nous en assurer, nous avons réalisé les deux types d'expériences suivantes :

— placés sous respiration artificielle (1), de façon à assurer une oxygénation suffisante, les lapins supportent l'injection simultanée d'hydroxydione et de dinitrophénol (conditions les plus défavorables) sans accident. On peut d'ailleurs interrompre la respiration artificielle après une heure trente (moment du réveil), les sujets respirant suffisamment par leurs propres moyens ;

(1) Par une canule trachéale reliée à une pompe PALMER, type A. C., vitesse rapide ou moyenne.

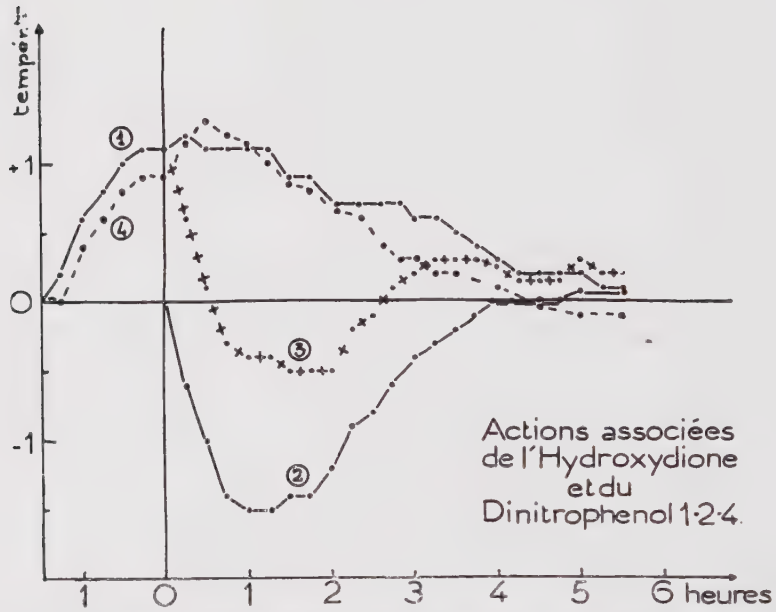



FIG. 58. — Dinitrophénol (25 mg/kg) injecté une heure trente avant 60 mg/kg d'hydroxydione i. v.

1. - Hyperthermie dûe au DNP seul. — 2. - Hypothermie dûe à l'hydroxydione seule. — 3. - Courbe théorique des actions associées des deux produits. — 4. - Courbe expérimentale obtenue.

— enregistrement de la respiration des lapins recevant soit de l'hydroxydione (60 mg/kg) ou du dinitrophénol (25 mg/kg). L'hydroxydione entraîne une diminution du rythme et de l'amplitude (cf. p. 60). Au contraire, le dinitrophénol conduit à une polypnée avec une augmentation d'amplitude précédant l'hyperthermie (cf. p. 39) (1). Quand on pratique simultanément l'injection des deux drogues, ces deux phénomènes inverses s'installent aussi rapidement l'un que l'autre dans les cinq minutes après l'injection ; au lieu de se neutraliser, il semble que l'anesthésique l'emporte, créant une impossibilité d'augmenter l'apport en oxygène rendu nécessaire par l'action stimulante du DNP sur les oxydations.

**EN RÉSUMÉ**, on peut dire que :

1. - L'approvisionnement en oxygène est un facteur limitant du déclenchement de la fièvre dinitrée, et qu'il est responsable, peut-être à cause d'une action sur les centres respiratoires, de la brusque augmentation de la mortalité constatée avec l'hypoxie et l'hydroxydione notamment.

2. - La phase d'hyperthermie n'est entravée que par des agents ralentissant le métabolisme par des mécanismes divers (hypoxie - froid).

(1) Fait constaté chez le Chien par CZARNECKI et RUBEINSTEIN [74].

3. - Si l'hyperthermie est potentialisée par la protovératrine A, c'est que celle-ci entraîne une augmentation du métabolisme (cf. p. 104 et suivantes) dûe à une décharge d'adrénaline. Cette hormone entre en synergie métabolique avec le DNP comme l'on montré HALL et CHAMBERLIN [**111 a**] (cf. p. 40 § 2).

4. - La phase de retour à la normale après l'accès fébrile est accélérée par tout ce qui augmente, à des titres divers, la thermolyse (froid, chlorpromazine, dihydroergotamine, protovératrine A).

## B - ESSAI D'INTERPRÉTATION

Des résultats précédents, il ressort que le dinitrophénol-2,4 occupe une place spéciale parmi les substances retenues pour engendrer divers types d'hyperthermie chez le Lapin. Ils confirment l'action périphérique du dinitrophénol : les mécanismes biochimiques à action thermogène puissante que déclenche cette substance, ne sont inhibés par aucun des réactifs hypothermisants considérés, excepté l'hypoxie. Dans les autres cas étudiés, la poussée fébrile se manifeste. Nous discuterons successivement les trois phases que l'on relève dans l'évolution de l'action du DNP : la polypnée, la poussée thermique et le retour à la normale.

**1. - La polypnée.** L'action hyperventilatrice intense qui suit immédiatement l'injection de DNP, si elle se trouve entravée par une modification de la réactivité du centre respiratoire, entraîne un accroissement considérable de la mortalité des animaux. Il semble que ce soit l'apport en oxygène qui conditionne cette mortalité, aussi bien par action périphérique que par action centrale (cf. p. 38, WILLIAMS et coll. [**244**]). Sous hypoxie seule de $pO_2 = 85$ mm Hg ou $pO_2 = 64{,}5$ mm Hg, l'animal répond normalement dans un premier temps par une hyperpnée pour compenser la diminution de la pression partielle d'oxygène. Cette réaction ne semble contrecarrer en rien celle du DNP, au contraire. Cependant, la mortalité est importante à $pO_2 = 64{,}5$ mm Hg, appuyant l'hypothèse que l'apport en oxygène est un facteur limitant de l'hyperthermie dinitrée. En effet, elle s'abaisse pour les animaux soumis à une hypoxie d'intensité moyenne.

Un aspect plus intéressant du rôle joué par cette polypnée se manifeste, nous semble-t-il, dans l'association simultanée protovératrine A - DNP. L'excitation progressive des terminaisons vagales au fur et à mesure de la résorption de la drogue (injection sous-cutanée) entraîne une apnée plus ou moins profonde selon les doses utilisées (cf. p. 54 et 56, et Fig. 31, p. 107) au cours de la première heure qui suit l'injection. Pour les doses de 100 et 175 µg de protovératrine A associée au DNP, nous avons constaté que la plupart des animaux meurent en hyperthermie, mais aussi en apnée, contrecarrant ainsi l'hyperpnée dûe au dinitrophénol et l'apport accru en oxygène nécessaire au développement normal de l'hyperthermie. La diminution des doses à 50 et même 25 µg/kg supprime la mortalité. Il apparaît donc comme probable, que

l'action respiratoire de la proto A au niveau des centres du mésencéphale, l'emporte sur celle du DNP, entraînant une forte diminution de la thermolyse habituelle au niveau du poumon (cf. p. 38-39 et p. 26). A cette diminution de la thermolyse doit venir s'ajouter la synergie métabolique DNP - adrénaline (cf. p. 40 § 2).

**2. - La phase d'hyperthermie** proprement dite n'est entravée ni par la chlorpromazine, ni par la protovératrine A à la dose de 50 µg/kg-ni par la dihydroergotamine. L'hypoxie seule la supprime, l'hypo, thermie l'emportant dans une certaine mesure. Les trois agents pharmacologiques ci-dessus ne modifient pas l'établissement de l'acmé. Dans la troisième partie de ce travail, nous avons vu que, utilisés seuls, ils n'entraînaient pas de diminution métabolique appréciable, mais que, au contraire, on avait augmentation primaire, quoique légère, de la thermogenèse (cf. p. 110 § 5).

Peut-on tenter d'expliquer la potentialisation de l'hyperthermie dinitrée par la protovératrine A? Il semble que deux hypothèses puissent être envisagées :

1. - Réduction de l'amplitude respiratoire, donc diminution de la thermolyse au niveau du poumon.

2. - La libération d'adrénaline peut entraîner, ainsi que nous l'avons mentionné p. 130 (HILLARP [**119**]), une libération concomitante d'ATP, substrat de l'action énergétique du DNP (cf. p. 41-42). Cette action serait susceptible, dans une certaine mesure, de rendre compte de la synergie métabolique DNP - adrénaline, puisque selon HALL et CHAMBERLIN [**111 a**], l'injection simultanée de ces deux agents entraîne une augmentation des échanges supérieure à la somme algébrique des deux agents pris séparément. Nous nous proposons de vérifier ces faits ultérieurement.

En ce qui concerne la chlorpromazine, remarquons que l'augmentation des doses ne modifie pas l'évolution de la fièvre dinitrée. Peut-être faut-il voir là une synergie entre l'action de découplage des réactions d'oxydation et de phosphorylation de la chlorpromazine (cf. p. 41) et du DNP (cf. p. 50 et suivantes), bien que les lieux d'action soient différents.

Ce que nous venons de dire plaide en faveur d'une action très différente du dinitrophénol et des drogues que nous lui avons opposées. Cependant, si l'hyperthermie par le dinitrophénol n'est pas touchée, comment se fait-il que ce même dinitrophénol inhibe l'action hypothermisante tant de la chlorpromazine que de la protovératrine ou de la dihydroergotamine? Faut-il lui attribuer une certaine action sur les centres supérieurs? Nous discuterons de cette question dans le chapitre IV.

**3. - La phase de défervescence fébrile** constitue le dernier volet de l'action du dinitrophénol. Elle se trouve accélérée par tout ce qui augmente la thermolyse : froid, chlorpromazine, protovératrine A, dihydroergotamine. Ceci se produit aussi bien lorsque le DNP est injecté en même temps que l'antagoniste que si ce dernier est injecté pendant la période d'acmé du DNP (Fig. 47, 48, 49, 51, 52, 53, 54).

Notons qu'avec la chlorpromazine, l'augmentation des doses influence seulement cette phase de retour à la normale, et non celle de l'hyperthermie.

Le cas de la Fig. 54, où la protovératrine A a été injectée au maximum de l'hyperthermie, nous paraît plus difficile à interpréter étant donné la quasi-identité avec la courbe théorique des actions associées. Il est à noter que, dans ces conditions, l'hypermétabolisme dû à la protovératrine A n'entre plus en synergie avec celui provoqué par le DNP.

Les courbes résultant de l'association DNP - chlorpromazine, et DNP - protovératrine A, lorsqu'on injecte l'hyperthermisant au maximum de l'action hypothermisante, nous semble difficile à interpréter au regard de nos seules expériences. L'hypothermie n'entrave pas la fièvre dinitrée, si, comme nous l'avons fait, le DNP développe son action au moment où la thermo régulation est déréglée, puisqu'il y a hypothermie.

Ce qui précède semble confirmer l'hypothèse de FROMMEL et coll. [**89-90-91**], attribuant au « jeu amphotonique du système nerveux autonome au cours de la fièvre dinitrée » les phases d'hyperthermie et de retour à la normale. Ces auteurs, en effet, potentialisent ce type d'hyperthermie par les substances sympathomimétiques et la seconde phase par les vagomimétiques.

CHAPITRE IV

# ESSAI D'INTERPRÉTATION — CONCLUSIONS

En nous appuyant sur ce que nous avons dit au cours des chapitres précédents, nous essaierons, ici, de dégager quelques idées plus générales sur les interprétations envisagées à propos des différents résultats : antagonismes entre hyperthermisants et hypothermisants.

## I. - LES HYPERTHERMISANTS

Malgré les différences de réponses obtenues avec le vaccin antigonococcique et la β tétrahydronapthylamine, il nous semble intéressant de les grouper. En effet, pour l'un comme pour l'autre, l'association aux divers agents hypothermisants étudiés entraîne une suppression totale de l'hyperthermie que l'agent soit physique, ou pharmacodynamique. Seule une hypothermie plus ou moins profonde subsiste. De plus, dans les deux cas, l'association à un anesthésique général, l'hydroxydione sodique, entraîne une inhibition complète de la phase fébrile accompagnée, dans certains cas, d'une légère potentialisation certainement dûe à l'anesthésique (1).

De cet ensemble de résultats, il nous apparaît comme possible que l'une et l'autre drogues aient une action centrale, mais que les aires intéressées soient différentes. En effet, lors de l'administration d'agents hypothermisants (hypoxie, chlorpromazine, dihydroergotamine), l'intensité des hypothermies n'est pas la même dans les deux cas :

(1) Nous n'avons pas vérifié si ces deux agents avaient une action sur la durée de l'anesthésie.

— avec la β THN, elle apparaît comme si cette drogue n'était pas présente dans l'organisme ;

— avec le vaccin antigonococcique, elle n'atteint jamais son maximum.

Il semble donc que la β tétrahydronaphtylamine agisse par l'intermédiaire des centres qui sont bloqués par les divers hypothermisants envisagés. Il nous apparaît comme difficile de considérer cette drogue comme ayant une action mixte, centrale et périphérique, ainsi que le posait la classification qui nous servit de guide dans le choix des hyperthermisants (cf. p. 27). Les effets périphériques constatés paraissent, en effet, découler de son action centrale (augmentation du tonus musculaire et augmentation des échanges respiratoires). Rien, en effet, ne nous permet de la rapprocher du dinitrophénol, au contraire, si nous attribuons au terme **action périphérique** la signification : excitant du métabolisme cellulaire. Nous pensons, à l'appui de nos expériences, de ce que nous savons des modes d'action de certains agents hypothermisants étudiés et de la β THN elle-même, qu'elle agit au niveau des formations réticulées dont elle met en jeu, à la fois, les influences rostrales provoquant des excitations motrices et les influences caudales qui tiennent sous leur dépendance tout le système nerveux sympathique (cf. p. 21 à 23).

Lors de l'action du vaccin, par contre, un résidu de thermo-régulation fait apparaître une hypothermie résultante, identique à la courbe de **neutralisation** (cf. p. 121). Dans ces conditions, il nous semble vraisemblable que les points intéressés dans le déclenchement de l'hypothermie soient différents. Il est possible que le vaccin agisse sur les centres thermogènes situés, comme nous l'avons vu, dans l'hypothalamus postérieur, et dont une partie des influx réflexes pourraient emprunter des voies différentes de celles qui se trouvent bloquées par les réactifs utilisés.

Très différent se trouve être le dinitrophénol-2,4. L'hyperthermie proprement dite n'est modifiée par aucun des agents que nous lui avons opposés, excepté l'hypoxie qui l'entrave. Dans l'association hypoxie - DNP, il y a tout lieu de croire, comme nous l'avons signalé plus haut, que l'oxygène est le facteur limitant. Avec la chlorpromazine, la protovératrine à 50 µg/kg, la dihydroergotamine, puisque aucune modification de l'évolution de l'hyperthermie n'apparaît, il semble que les phénomènes observés puissent s'expliquer par le mécanisme suivant : — durant la phase d'hyperthermie, l'augmentation de la température centrale déclenche tous les mécanismes thermolytiques, notamment une vaso-dilatation intense. Dans ces conditions, l'action thermolytique des drogues considérées est sans effet, puisqu'elle a déjà atteint son niveau maximum. Cet effet ne se manifestera que lorsque l'intensité de l'action du DNP commencera à décroître. Ceci expliquerait l'accélération du retour à la normale qui devient alors fonction des doses utilisées et auquel peuvent venir s'ajouter d'autres mécanismes impliqués dans les troubles de la thermo-régulation puisque l'action du dinitrophénol est achevée.

## II. - LES HYPOTHERMISANTS

Si nous envisageons le cas des agents hypothermisants, nous pouvons les grouper d'après leur réaction vis-à-vis des divers hyperthermisants. Nous aurons, d'une part, le froid et l'anesthésique : l'hydroxydione sodique ; d'autre part, l'hypoxie, la chlorpromazine, la dihydroergotamine, une place spéciale étant réservée à la protovératrine A.

N'ayant pas de données sur les variations métaboliques déclenchées par le procédé de refroidissement (circulation d'eau froide dans un ballonnet intra-gastrique), mais ayant constaté des modifications de la thermo-régulation normale (cf. p. 84-89), et des réactions vis-à-vis du vaccin antigonococcique et de la β tétrahydronaphtylamine analogues à celles observées avec l'anesthésique, il nous apparaît comme probable que, malgré la faible amplitude de l'hypothermie réalisée, celle-ci a un retentissement relativement profond sur certains mécanismes du système nerveux central. Une étude électroencéphalographique, que nous nous proposons de réaliser ultérieurement, serait susceptible de nous apporter quelques vues plus précises dans ce domaine.

La potentialisation de l'hypothermie dûe au refroidissement par l'injection de β tétrahydronaphtylamine nous apparaît difficilement interprétable. Cette potentialisation, sans doute d'origine centrale, ne peut être expliquée à la lumière de nos expériences.

En ce qui concerne l'hypoxie, il semble que l'action centrale ait plus d'importance que celle qu'on lui a attribué dans la littérature un peu ancienne. Nos résultats concernant les associations avec le vaccin antigonococcique et la β tétrahydronaphtylamine vont dans ce sens, au même titre que la mortalité rencontrée avec le dinitrophénol, effet que l'on rencontre également avec l'hydroxydione. L'analogie de réponses enregistrées avec la chlorpromazine et la dihydroergotamine nous incite à les réunir sous un même vocable de dépresseurs centraux, influençant de ce fait l'activité normale des centres thermo-régulateurs. Cependant, il n'est pas dans notre pensée que les mécanismes intéressés dans l'action de ces drogues soient identiques.

Quant à la protovératrine A, ce que l'on en connaît, et sa réaction vis-à-vis de l'hyperthermie vaccinale, lui confèrent une action centrale sans que l'on puisse toutefois en dégager quelques conclusions valables. Là aussi, un électroencéphalogramme paraît pouvoir nous apporter quelques éléments valables.

*
* *

On a essayé, dans la littérature, de classer les hypothermisants selon certains critères reflétant leur mode d'action, comme cela avait été fait pour les hyperthermisants (cf. p. 27). Il apparaît que leur classification est tout aussi difficile à réaliser. Nous retiendrons celle de GIAJA et MARKOVIC-GIAJA [**103 a**]. Ils considèrent :

**1. - Les hypothermies primaires** dûes à l'abaissement de la thermogenèse (type hypothermie hypoxique à laquelle se rattachent toutes les hypothermies respiratoires).

**2. - Les hypothermies secondaires** dûes à une augmentation de la thermolyse (type hypothermie **a frigore**). Dans ce cas, l'abaissement des oxydations est la conséquence de l'hypothermie. GIAJA remarque que les oxydations, avant de diminuer, sont souvent augmentées dans un premier temps (ceci est particulièrement vrai dans le refroidissement **a frigore**). Il rattache la chlorpromazine à cette catégorie.

Ce que nous savons des différentes drogues ou agents hypothermisants utilisés, cadre assez bien avec cette classification en ne considérant, bien entendu, que les grandes lignes de leurs actions ; en effet, comme nous l'avons remarqué à propos des hyperthermisants centraux, ceci n'implique nullement que les points électifs de cette action soient les mêmes. Comme GIAJA, nous placerons l'hypothermie dûe à l'hypoxie dans la première catégorie avec peut-être l'anesthésique ; les autres se rangeront dans la seconde, sous réserve de vérification de l'action métabolique du refroidissement tel que nous le pratiquons

*
* *

Au cours de ce travail, nous avons volontairement laissé dans l'ombre les modifications de l'équilibre hydro-minéral que pouvait entraîner tel ou tel agent utilisé comme réactif hypo- ou hyperthermisant, bien que sachant l'importance de ce facteur dans le maintien de l'équilibre thermogenèse - thermolyse. Nous avons vu, entre autres, p. 26, que le rapport de l'eau émise, principalement au niveau du poumon, à l'oxygène consommé, jouait un grand rôle dans les mécanismes de la thermorégulation. BARBOUR et coll. [**5-6-7-8-9-10**] dans une étude détaillée, KAYSER [**134**], et THAUER [**232**], ont montré les modifications de la répartition de l'eau dans l'organisme sous l'influence du froid ou des fièvres déclenchées par des substances hyperthermisantes. Nous plaçant dans un cadre plus particulier, en collaboration avec J. CHEYMOL [**53**], nous avons constaté chez le Rat soumis à une hypoxie aigüe par dépression barométrique, que le nombre de survies pour cent était 2,7 fois plus élevé chez les animaux « hydratés » par ingestion massive d'eau trois heures avant l'expérience, que chez les témoins.

Il est certain que des modifications de l'équilibre hydrique impliquent de considérer celle du rapport sodium - potassium et aussi les modifications des concentrations en calcium et magnésium. Dans ce sens, P. BINET [**18**] a pu obtenir une modification des réponses thermorégulatrices au froid, en provoquant un déséquilibre cationique du plasma par variation principalement des rapports $\frac{K^+}{Ca^{++}}$ et $\frac{K^+}{Mg^{++}}$

On sait, par ailleurs, que ces différents ions sont des constituants essentiels de la cellule et règlent la perméabilité de la membrane. Outre leur participation à la constitution de certains systèmes respiratoires

et enzymatiques, les éléments minéraux, par un équilibre approprié entre $Na^+$, $K^+$, $Ca^{++}$ et $Mg^{++}$, influencent toutes les fonctions cellulaires et interviennent de ce fait dans l'excitabilité nerveuse et musculaire (MONNIER [**176**], LAGET et LUNDBERG [**150**]). Aussi, tout ce qui viendra modifier l'équilibre entre ces ions aura-t-il la possibilité d'influencer non seulement le métabolisme général, mais aussi d'avoir un retentissement sur les diverses fonctions du système nerveux central, en modifiant, par exemple, le potentiel de membrane.

Peut-être les réponses à de nombreuses questions soulevées au cours de cette étude trouveront-elles leur solution, en partie au moins, au niveau de modifications que les substances hypo- ou hyperthermisantes peuvent apporter à l'équilibre hydro-minéral. Il n'était pas dans notre objet de nous pencher sur ce problème, nous ne nous y attarderons pas maintenant. Cependant, dans les associations médicamenteuses étudiées, il est possible d'envisager que telle ou telle drogue, altérant la perméabilité membranaire, empêche l'action ou la pénétration d'une autre substance au niveau de son effecteur, fut-il central ou périphérique.

# CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Au cours de ce travail, nous avons tenté de préciser par quels mécanismes la thermorégulation du Lapin se trouve perturbée, sous l'influence de certaines agents ou substances, dont les actions « globales » se traduisent, soit par de l'hyperthermie, soit par de l'hypothermie. Nous nous sommes adressé à deux critères susceptibles de mettre en évidence, chez cet animal, quelques processus généraux d'action :

— modifications du métabolisme de base,

— modifications de la température centrale consécutives à l'administration simultanée de l'une des trois substances hyperthermisantes retenues pour cette étude, et de chacun des six hypothermisants considérés.

Nous résumerons rapidement nos résultats expérimentaux, puis quelques hypothèses émises pour tenter de les interpréter.

## I. - PRINCIPAUX RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

### 1. - Concernant les effets sur le métabolisme de base.

Chez le lapin, les mesures de métabolisme de base et les variations de celui-ci sous l'action des trois hyperthermisants, nous ont montré que le vaccin antigonococcique, la β tétrahydronaphtylamine et le dinitrophénol-2,4 augmentent les échanges respiratoires dans des proportions croissantes dans le sens vaccin < β tétrahydronaphtylamine < dinitrophénol, compte tenu des valeurs du $Q_{10}$ ; une différence du simple au double se manifeste entre les deux premiers agents et le dernier pour une hyperthermie de même intensité, laissant supposer une adaptation de la thermolyse qui va croissant, elle aussi.

Dans le cas de la fièvre dûe au DNP, l'augmentation considérable de la thermogenèse est beaucoup plus importante que l'élévation de la température centrale des sujets. Ceci implique une augmentation parallèle de la thermolyse ; la vasodilatation intense du système artério-veineux de l'oreille la confirme, ainsi que l'hyperpnée.

Avec le vaccin, l'hypermétabolisme enregistré suggère l'intervention d'une décharge d'adrénaline dûe au choc provoqué par l'injection intraveineuse du vaccin. Cette action se superposerait dans le déclenchement de l'hyperthermie à une autre action plus complexe, d'évolution plus lente dans le temps.

Enfin, l'agitation intense de l'animal sous l'influence de la β tétrahydronaphtylamine rend difficile l'interprétation des variations du métabolisme dans ces conditions, le travail musculaire intervenant pour une part importante dans l'augmentation des échanges.

Les hypothermisants pharmacodynamiques, dont on a contrôlé les effets sur le métabolisme basal du Lapin, chlorpromazine, proto-

vératrine A, dihydroergotamine, hydroxydione sodique, n'abaissent pas les oxydations ; au contraire, on enregistre une augmentation, d'amplitude variable selon la drogue considérée, exception faite peut-être pour l'hydroxydione. Il faut donc envisager une augmentation de la thermolyse pour rendre compte de l'hypothermie observée chez le Lapin après injection de ces substances.

**2. - Concernant l'association des actions de drogues hyper- et hypothermisantes chez un même sujet.**

Il ressort de ces observations que :

**1. - Dans le cas du vaccin antigonococcique,** l'hyperthermie se comporte de façon identique vis-à-vis des hypothermies provoquées par l'hypoxie, la chlorpromazine, la protovératrine A, la dihydroergotamine. Tout se passe apparemment comme si les deux phénomènes, d'hyper- et d'hypothermie, évoluaient indépendamment l'un de l'autre. sans qu'aucune action secondaire vienne interférer avec l'un ou avec l'autre.

Par contre, un abaissement important de la température centrale par le refroidissement intragastrique, ou l'anesthésie générale par l'hydroxydione sodique, inhibe totalement l'action du vaccin, laissant apparaître seulement l'hypothermie propre à ces deux agents.

**2. - Dans le cas de la β tétrahydronaphtylamine,** ici encore plusieurs résultats peuvent se grouper : dans les associations β THN et hypoxie, refroidissement, chlorpromazine, dihydroergotamine, ou hydroxydione, l'hyperthermie n'apparaît pas, seule l'hypothermie se manifeste, avec, selon les cas, une tendance plus ou moins nette à l'accentuation de cette hypothermie (le phénomène de potentialisation est net avec la dihydroergotamine et le froid).

Dans le cas de l'association avec la protovératrine A, on observe une courbe biphasique, avec d'abord une élévation moyenne de +0°3 de la température centrale durant la première heure, puis une hypothermie de —0°6 avant le retour vers le niveau thermique initial.

**3. - Après administration de dinitrophénol-2,4,** l'hyperthermie qui résulte de son action n'est entravée par aucun des agents pharmacodynamiques étudiés. Seuls l'hypoxie et le refroidissement intragastrique, agents qui à des titres divers ralentissent les processus métaboliques, peuvent enrayer son évolution dans certaines conditions.

Avec la protovératrine A, l'hyperthermie est potentialisée pour certaines doses, par l'effet hypermétabolisant de l'adrénaline, libérée en réaction à l'agression que constitue l'action apnéisante de la drogue dans ces conditions.

Le retour de la température centrale à la normale après la période d'acmé se voit accéléré, dans tous les cas, par les hypothermisants considérés.

*
* *

## II. - INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Parmi les diverses interprétations envisagées dans les deux dernières parties de ce travail, compte tenu de celles proposées par d'autres auteurs, nous retiendrons les suivantes, pour expliquer les faits constatés :

### A - Mode d'action des hyperthermisants.

**1. - Le vaccin antigonococcique** semble bien exercer son action au niveau des centres, comme nous l'avons dit plus haut. Son activité hypermétabolisante, de courte durée et de faible amplitude, paraît être le fait d'une décharge d'adrénaline imputable à un effet de choc, lié à l'injection intraveineuse du vaccin. Cependant, les effets de cette décharge sur la température centrale se superposeraient à une action plus complexe et d'évolution plus lente dans le temps du vaccin au niveau des centres. Il est possible d'envisager que ce lieu d'action soit différents des formations réticulées et se situe au niveau de l'hypothalamus postérieur, c'est-à-dire sur les centres qui se trouvent stimulés lorsque les animaux répondent à des stimulis externes par le froid. En effet, les drogues auxquelles on attribue une certaine action inhibitrice au niveau de ces formations ne suppriment qu'en partie l'hypothermie dûe au vaccin ; il y a encore un reste de thermo-régulation. Ceci suggère que si une partie des effets se manifestent en empruntant les voies effectrices des formations réticulées, une autre le fait par des voies différentes.

**2. - La β tétrahydronaphtylamine** : contrairement à l'hypothèse de départ qui considérait ce corps comme un agent à action mixte, il faut envisager pour cette drogue une action centrale prépondérante. Les actions périphériques observées (augmentation du tonus musculaire et des échanges respiratoires) semblent découler d'une action centrale, se situant vraisemblablement au niveau des formations réticulées. Elle en stimulerait d'une part les activités rostrales, engendrant l'activité motrice manifestée par les animaux, et les activités caudales dont relève la mise en jeu du système sympathique.

Enfin, il faut noter l'action potentialisante de la β THN, vis-à-vis de l'hypothermie par le refroidissement intra-gastrique. L'interprétation en est difficile ; peut-être faut-il rapprocher de cette potentialisation celle observée dans le cas de l'association dihydroergotamine - β tétrahydronaphtylamine.

**3. - Le dinitrophénol-2,4,** se place nettement en marge des deux autres drogues. L'action périphérique qu'on lui attribue, en stimulant certaines étapes du métabolisme cellulaire (oxydations phosphorylantes), est confirmée par notre expérimentation. L'augmentation considérable des échanges, qui se traduit par une hyperthermie, n'est entravée par aucune des hypothermies que nous lui avons opposées, sauf, évidemment, par l'hypoxie dans certaines conditions. Dans la première phase de son action, non seulement la thermogenèse est

augmentée, mais cet effet est compensé par une augmentation corrélative de la thermolyse ; nous avons pu constater, en effet, une hyperpnée intense et une vaso-dilatation du système artério-veineux facilement observable chez le Lapin au niveau des oreilles. La seconde phase où la température revient à son niveau primitif est, par contre, toujours affectée par les hypothermisants qui accélèrent le retour à la normale, l'action hypothermisante l'emportant dans certains cas.

**B - Mode d'action des hypothermisants.**

Dans le cas des hypothermies provoquées par l'**hypoxie** (diminution de la thermogenèse) et par le **refroidissement** obtenu par circulation d'eau froide dans un ballonnet intra-gastrique (augmentation de la thermolyse), il apparaît, parallèlement à l'action périphérique, une action dépressive au niveau central plus importante que celle à laquelle on pouvait s'attendre. Avec le second procédé, malgré les faibles variations de la température centrale retenues pour notre expérimentation, la thermo-régulation s'est trouvée profondément perturbée.

L'utilisation de méthodes neurophysiologiques (objets d'études ultérieures) nous sera nécessaire pour déterminer les mécanismes impliqués dans ce dérèglement.

Dans le cas des **agents pharmacodynamiques** hypothermisants, aucun n'agit en abaissant les échanges du Lapin, excepté, peut-être, l'hydroxydione sodique au cours de la première heure. Au contraire, il peut y avoir une augmentation du métabolisme :

— légère dans le cas de la chlorpromazine au début de l'action, suivie, dans certains cas, d'une petite diminution au-dessous du niveau de base ;

— relativement importante dans celui de la protovératrine A : cette augmentation est concomitante d'une décharge massive d'adrénaline provoquée par l'action apnéisante de la drogue à la dose utilisée.

Devant ces résultats, puisqu'il y a hypothermie, et puisque la thermogenèse n'est pas modifiée, force nous est d'admettre que la thermolyse est augmentée.

Il semble que l'on puisse invoquer, dans le cas de la chlorpromazine et de la dihydroergotamine, un blocage des entres sympathiques, associé à une action dépressive centrale. Ces faits sont en accord avec les résultats de différents auteurs, et avec ceux que nous avons observés dans les associations avec le vaccin et la β tétrahydronaphtylamine. Etant donné l'analogie des réponses obtenues, on peut rapprocher de ces substances l'hydroxydione sodique dont l'action anesthésique diminue l'ensemble de la réactivité du système nerveux central.

L'action de la protovératrine A, dont, on le sait, les propriétés hypotensives liées à la stimulation des terminaisons vagales de la région coronarienne, nécessiterait l'utilisation des techniques de neuropharmacologie pour mettre en évidence les zones intéressées dans le déclenchement de l'hypothermie observée. Cependant notre étude a,

dès à présent, permis de préciser son action hypothermisante et son action sur le métabolisme basal qui n'avaient pas jusqu'ici retenu l'attention des auteurs.

*
* *

Comme nous le disions en commençant cet exposé, la localisation des étages du système nerveux central responsable de l'action hyperthermisante ou hypothermisante de ces drogues et agents, nécessiterait une étude neurophysiologique complémentaire à laquelle nous nous proposons de consacrer des recherches ultérieures. Nous pensons que nos recherches constituent une étape nécessaire avant d'aller plus avant dans l'étude des hyper- et des hypothermies expérimentales, et de leurs mécanismes d'action. Si nous avons pu avancer quelques conclusions avec certitude, nous avons été obligé, dans certains cas, d'avoir recours à des hypothèses pour expliquer les phénomènes observés. Elles ont le mérite d'avoir le caractère d'hypothèses de travail, ouvrant les voies à de nouvelles expériences. En terminant, nous ferons nôtre le conseil de Claude BERNARD [14] quant à leur utilisation : « le grand principe est, dans des sciences aussi « complexes et aussi peu avancées que la physiologie, de se préoccuper « très peu de la valeur des hypothèses et d'avoir toujours l'œil attentif « pour observer tout ce qui apparaît dans une expérience ».

# ANNEXE I

**Calcul de la température théorique du Lapin dans l'estomac duquel on introduit 150 ml d'eau à 14° si cet ensemble suit la loi des mélanges.**

On sait que l'élévation de température $t$ que subissent $m$ grammes d'un corps quand on lui fournit Q calories ($c$ étant la chaleur spécifique) est donnée par la formule :

$$t = \frac{Q}{m \cdot c}$$

Nous calculerons successivement Q qui représente l'apport calorique du lapin plus l'apport calorique de l'eau, et dans l'un et l'autre cas le facteur ($m \cdot c$).

Sachant que la chaleur spécifique de l'organisme est environ 0,83 [**123**], et la température intra-péritonéale moyenne des Lapins est 38°5 pour un poids moyen de 2,15 kg, l'animal aura emmagasiné :

$$0{,}83 \times 2{,}15 \times 38{,}5 = 68{,}703 \text{ Cal.}$$

Si l'on introduit 150 ml d'eau à 14° dans l'estomac de l'animal dont le poids est de 2,15 kg, l'apport calorique de cette eau représentera :

$$1 \times 0{,}15 \times 14^{\circ} = 2{,}1 \text{ Cal.}$$

L'apport calorique du mélange (Lapin + Eau) sera de :

$$68{,}703 \text{ Cal.} + 2{,}1 \text{ Cal.} = 70{,}803 \text{ Cal.}$$

Le facteur ($m.c$) pour le lapin donne : $2{,}15 \times 0{,}83 = 1{,}78$
pour l'eau : $0{,}15 \times 1 = 0{,}15$
Soit pour le mélange $1{,}93$

Nous obtiendrons donc la température du mélange fictif (lapin+eau) en faisant le rapport $\frac{Q}{m \cdot c}$ du total, soit :

$$\frac{70{,}803}{1{,}93} = 36^{\circ}7.$$

*
* *

On échange alors 50 ml d'eau réchauffée contre 50 ml d'eau à 15°. En supposant que le mélange eau réchauffée + eau froide se fasse suffisamment lentement pour que le refroidissement n'influence pas la température de l'eau chaude restante, soit 100 ml (nous supposerons qu'à chaque échange de 50 ml la température des 100 ml restants se trouve à la température intra-péritonéale de l'animal, puisque, en fait, la thermogenèse intervient et l'on ne peut pas raisonner en se référant toujours à la valeur théorique calculée qui n'est qu'une abstraction).

Les 100 ml ont donc une température de 36°6 (v. le texte p. 87-88). 100 ml à 36°6 représentent une masse calorique de :

$$1 \times 0{,}1 \times 36{,}6 = 3{,}66 \text{ Cal.}$$

50 ml à 15° représentent une masse calorique de :

$$1 \times 0{,}05 \times 15 = 0{,}75 \text{ Cal.}$$

soit au total pour 150 ml du mélange : 4,51 Cal.

Nous aurons comme température du mélange :

$$\frac{4{,}41}{(0{,}100+0{,}05)} = 30°$$

En prenant comme chiffre de départ cette fois :

température du lapin = 36°6
— de l'eau = 30°

et en effectuant les calculs comme précédemment, on obtient pour le mélange (eau + lapin) une température de 36°2 contre une température lue de 36°5, soit un gain calorique en faveur de l'animal de :

$$36°5 - 36°2 = 0°3$$

soit pour un lapin de 2,230 kg :

$$0{,}83 \times 2{,}230 \times 0{,}3 = 0{,}55527 \text{ Cal.}$$

On pratique ainsi de proche en proche, toutes les demi-heures, et on obtient les résultats récapitulés au tableau IV, p. 88.

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Abood (L. G.) et Romanchek (L.). — The chemical constitution and biochemical effects of psychotherapeutic and structurally related agents. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1957, **66,** 812-825.
2. Albaum (G.), Noell (W. K.) et Chinn (H. I.). — Chemical changes in rabbit brain during anoxia. *Am. J. Physiol.*, 1953, **174,** 408-412.
3. Atkins (E.) et Wood (W. B.) Jr. — Studies on the pathogenesis of fever. II. - Identification of an endogenous pyrogen in the blood stream following the injection of typhoïd vaccine. *J. Exp. Med.*, 1955, **102,** 499-516.
4. Bachtold (H.) et Pletscher (A.). — Einfluss von Isonikotinsäurehydraziden auf den Verlauf der Körpertemperatur nach Reserpin, Monoaminen und Chlorpromazin. *Experientia*, 1957, **13,** 163-165.
5. Barbour (H. G.). — Heat regulation and water exchange. I. - The effect of hot and cold baths upon blood concentration and brain volume in dogs. *Am. J. Physiol.*, 1923-24, **67,** 366-377.
6. Barbour (H. G.) et Gilman (A.). — Heat regulation and water exchange. XVII. - The relation of serum osmotic pressure to the onset of fever. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 1934, **50,** 277-285.
7. Barbour (H. G.) et Hamilton (W. F.). — Heat regulation and water exchange. VII. - Evidence that cold anhydremia is due to loss of fluid from the blood stream. *Am. J. Physiol.*, 1925, **73,** 315-320.
8. Barbour (H. G.) et Hamilton (W. F.). — Heat regulation and water exchange. IX. - The mecanism of cold anhydremia and edema. *Am. J. Physiol.*, 1925, **73,** 665-669.
9. Barbour (H. G.), Mc Kay (E. A.) et Griffith (W. P.). — Water shifts in deep hypothermia. *Am. J. Physiol.*, 1943-44, **140,** 9-19.
10. Barbour (H. G.) et Tolstoi (E.). — Heat regulation and water exchange. II. - The role of the water content of the blood, and its control by the central nervous system. *Am. J. Physiol.*, 1923-24, **67,** 378-387.
11. Bennett (I. L.) Jr. et Cluff (L. E.). — Bacterial Pyrogens. *Pharmacol. Rev.*, 1957, **9,** 427-475.
12. Berger (A.), Elenbogen (I. D.) et Gurgis (L. G.). — Pyrogens. *Advanc. Chem.*, 1956, **16,** 168-197.
13. Berger (M.), Strecker (H. J.) et Waelsch (H.). — The biochemical effects of psychotherapeutic drugs. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1957, **66,** 806-811.
14. Bernard (Cl.). — Introduction à la médecine expérimentale. *(Flammarion, édit., Paris)*, 1 vol., 302 p., 1952 (p. 227).
15. Bert (P.). — La pression barométrique. *(Masson, édit., Paris)*, 1 vol., 1168 p.,1878.
16. Bigelow (W. G.). — Methods for inducing hypothermia and rewarming. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1959, **80,** 522-532.
17. Bigelow (W. G.) et Sidlofsky (S.). — Hormones in hypothermia. *Brit. Med. Bull.*, 1961, **17,** 56-60.
18. Binet (P.). — Hypothermie par déséquilibre cationique chez le Lapin. *C. R. Acad. Sc.*, 1957, **244,** 1094-1096.
19. Blanpin (O.). — Antagonisme et synergie en pharmacodynamie. *Prod. Pharm.*, 1959, **14,** 474-483 et 527-538.
20. Boissier (J. R.). — L'apport de la pharmacologie expérimentale à l'étude des neuroleptiques et des tranquillisants. *Actual. Pharmacol.*, 1959, **12,** 1-69.
21. Boivin (A.) et Delaunay (A.). — Antigènes bactériens, haptènes et mécanisme de la formation des anticorps. *C. R. Acad. Méd.*, 1944, **128,** 357-362.
22. Bonvallet (M.), Dell (P.) et Hiebel (G.). — Tonus sympathique et activité électrique corticale. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1954, **6,** 119-144.
23. Bovet (D.). — Recherches sur les sympatholytiques de synthèse dans la série de l'ergotamine. *Rend. Ist. Super. Sanita*, 1952, **15,** 728-732.
24. Bovet (D.). — Isosterism and Competitive phenomena in drugs. A study of structure-activity relationships in agents acting upon autonomic effector cells. *Science*, 1959, **129,** 1255-1264.
25. Bovet (D.) et Bovet-Nitti (F.). — Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif. *(Karger, édit., Bâle)*, 1 vol., 849 p., 1948.
26. Bovet (D.) et Bovet-Nitti (F.). — Rapports de structures entre sympathomimétiques et sympatholytiques de l'adrénaline à l'ergotamine. *Actual., Pharmacol.*, 1953, **6**, 21-50.
27. Bovet (D.), Bovet-Nitti (F.) et Longo (V. G.). — Ricerche sulle proprieta simpatolitiche nella serie dell'ergotammina : Azione farmacologica della N-(2-tetralil)-N-metil-N'etil-β-alaninammide (916 I.S.) e delle amine-ammidi derivate della 2-ammino-tetralina. *Rend. Ist. Super. Sanita*, 1952, **15,** 925-952.

28. Bovet (D.), Bovet-Nitti (F.), Sorello (L.) et Marini-Bettolo (G. B.) — Recherches sur les dérivés de la 1.2.3.4-tétrahydro-2-naphtylamine présentant les propriétés sympatholytiques et ocytociques des alcaloïdes de l'ergot. *Experientia*, 1951, **6**, 232-234.
29. Bovet (D.) et Longo (V. G.). — Pharmacologie de la substance réticulée du tronc cérébral. *Rapports aux XX^e Congrès international de Physiologie*. Bruxelles. 1956, 306-329.
30. Bovet (D.), Sorello (L.) et Marotta (M.). — Ricerche sulle proprieta simpatolitiche nella serie dell' ergotammina : azione farmacologica della tetraidro-β-naftil-dietil-ammina (843 I.S.). *Rend. Ist. Super Sanita*, 1952, **15**, 905-924.
31. Bovet (D.) et Virno (M.). — Proprieta analittiche ed ipertermizzanti della tetraidro-β-napftil-etilammina (Et THN). *Rend. Ist. Super. Sanita*, 1952, **15**, 870-904.
32. Boy (G.) et Cheymol (J.). — Etude des échanges respiratoires en altitude chez le Lapin à différents âges. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1946, **28**, 382-389.
33. Brody (T. M.). — The uncoupling of oxidative phosphorylation as a mechanism of drug action. *Pharmacol. Rev.*, 1955, **7**, 335-363.
34. Brody (T. M.) et Killam (K. F.). — Potientiation of barbiturate anesthesia by 2,4-dinitrophenol. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 1952, **106**, 375.
35. Burrows (W.). — Endotoxins. — *Ann Rev. Microbiol.*, 1951, **5**, 181-196.
36. Carlsson (A.), Lindquist (M.) et Magnusson (T.). — On the biochemistry and possible fonctions of dopamine and noradrenaline in brain. *A Ciba Foundation Symposium on adrenergic mécanisms. (Churchill, édit., London)*, 1 vol., 1960, 432-439.
37. Centanni (E.). — Untersuchungen über das infections Fieber. Das Fiebergift der Bacterien. *Chem. Zbl.* (4^e série), 1894, **6**, 597.
38. Chambers (W. W.), Koenig (H.), Koenig (R.) et Windle (W. F.). — Site of action in the central nervous system of a bacterial pyrogen. *Am. J. Physiol.*, 1949, **159**, 209-216.
39. Charonnat (R.) et Lechat (P.). — Recherches sur la nature des pyrogènes des solutés injectables. II. - Essais de définition quantitative des substances pyrogènes : indice pyrogénique. *Ann. Pharm. Fr.*, 1951, **9**, 22-30.
40. Charonnat (R.) et Lechat (P.). — Les pyrogènes dans les solutés injectables. *Journées Pharm. Fr.*, Oct. 1951, 109-129.
41. Charonnat (R.) et Lechat (P.). — Recherches des pyrogènes en pharmacie hospitalière. *Schweitz. Apoth. Zeit.*, 1952, 13 Sept., 643-650.
42. Carpenter (T. M.). — Tables, factors and formulas for computing respiratory exchange and biological transformations of energy. *(Carnegie Institution of Washington, édit., Washington)*, 1 vol., 123 p., 1921.
43. Chatonnet (J.). — Etude critique et expérimentale des facteurs nerveux et de quelques facteurs hormonaux de contrôle de la thermogenèse chez le Chien. Thèse doct. Sciences, Paris, 1961, 77 p. (dact.).
44. Chatonnet (J.) et Tanche (M.). — Action de la chlorpromazine sur la régulation thermique du Chien exposé au froid. *C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 716-717.
45. Chatonnet (J.) et Tanche (M.). — Sur l'origine des réactions thermo-génétiques déclenchées par ingestion d'eau glacée chez le Chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1957, **151**, 1533-1535.
46. Chevillard (L.) et Giono (H.). — Action vasodilatatrice de la chlorpromazine chez le Cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1956, **150**, 330-332.
47. Cheymol (J.) et Brice (R.). — Caisson à dépression pour animaux. *J. Physiol. (France)*, 1951, **43**, 682-684.
48. Cheymol (J.) et Levassort (C.). — Chlorpromazine et résistance à l'hypoxie. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1953, **35**, 831-836.
49. Cheymol (J.) et Levassort (C.). — Hypoxie et hypothermie. *Ann. Pharm. Fr.*, 1954, **12**, 681-690.
50. Cheymol (J.) et Levassort (C.). — Hyperthermisants et hypoxie. *C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 338-343.
51. Cheymol (J.) et Levassort (C.). — Hyperthermisants et chlorpromazine. *C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 475-481.
52. Cheymol (J.) et Levassort (C.). — Actions comparées de l'hypoxie et de la chlorpromazine sur différents types d'hyperthermies. *Ann. Pharm. Fr.*, 1955, **13**, 527-539.
53. Cheymol (J.) et Levassort (C.). — Hydratation des tissus et résistance à l'hypoxie. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1956, **38**, 547-555.

54. Cheymol (J.) et Levassort (C.). — Action hypothermisante des protovératrines A et B. *C. R. Soc. Biol.*, 1956, **150,** 919-923.
55. Cheymol (J.) et Levassort (C.). — Hyperthermisants et protovératrine A. *C. R. Soc. Biol.*, 1956, **150**, 1115-1119.
56. Cheymol (J.) et Levassort (C.). — De l'hypothermie protovératrinique et de son comportement vis-à-vis de différents types d'hyperthermies. *Ann Pharm. Fr.* 1956, **14,** 783-795.
57. Cheymol (J.) et Levassort (C.). — Hyperthermie amphétaminique et curarisation par la *d*-tubocurarine. *Ann. Pharm. Fr.*, 1957, **15,** 103-106.
58. Cheymol (J.) et Levassort (C.). — Hyperthermisants et dérivés hydrogénés de l'ergot. *Ann. Pharm. Fr.*, 1957, **15,** 469-475.
59. Cheymol (J.) et Levassort (C.). — Stéroïde anesthésique et hyperthermisants. *Ann. Pharm. Fr.*, 1957, **15,** 524-530.
60. Cheymol (J.), Levassort (C.) et Bourillet (F.). — Action sensibilisante de l'amphétamine dextrogyre à la paralysie *d*-tubocurarique chez le Lapin. *Thérapie.* 1957, **12,** 880-884.
61. Clark (C.), Magoun (H. W.), et Ramson (S. W.). — Hypothalamic regulation of body temperature. *J. Neurophysiol.*, 1939, **2,** 61-80.
62. Clément (G.). — La mobilisation des glycérides de réserve chez le Rat. I. - Mise en évidence d'une différence dans la mobilisation provoquée par le jeûne ou la thermorégulation. *Ann. Sc. Physiol.*, 1950, **4,** 5-11.
63. Clément (G.). — La mobilisation des glycérides de réserve chez le Rat. II. - Influence du système nerveux sympathique. Etablissement d'un procédé de mesure de l'intensité de la mobilisation. *Ann. Sc. Physiol.*, 1950, **4,** 13-29.
64. Clément (G.). — Mobilisation des glycérides de réserve chez le Rat. III. - Influence des facteurs hormonaux. *Ann. Sc. Physiol.*, 1951, **5,** 169-195.
65. Cooper (C.) et Lehninger (A. L.). — Oxydative phosphorylation by an enzyme complex from extracts of mitochondria. IV. - Adenosine triphosphatase activity. *J. Biol. Chem.*, 1957, **224,** 547-560.
66. Cooper (C.) et Lehninger (A. L.) — Oxydative phosphorylation by an enzyme complex from extracts of mitochondria. V. - Adenosine triphosphate exchange reaction. *J. Biol. Chem.*, 1957, **224,** 561-578.
67. Cori (C. F.) et Cori (G. T.) — The mechanism of epinephrine action. I. - The influence of epinephrine on the carbohydrate metabolism of fasting. *J. Biol. Chem.* 1928, **79,** 309-319.
68. Cori (C. F.) et Cori (G. T.). — The mechanism of epinephrine action. II. - The influence of epinephrine and insulin on carbohydrate metabolism of rats in the post-absorptive state. *J. Biol. Chem.*, 1928, **79,** 321-341.
69. Cori (C. F.) et Cori (G. T.). — The mechanism of epinephrine action. III. - The influence of epinephrine on the utilization of absorbed action. *J. Biol. Chem.*, 1928, **79,** 343-355.
70. Cort (J. H.) et Mc Cance (R. A.). — The neural control of shivering in the pig. *J. Physiol. (London)*, 1953, **120,** 115-121.
71. Co-Tui (H. D.), Schrift (M.H.), et Powers (J.). — Purified pyrogen from Eberthella typhosa. *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1944, **29,** 58-62.
72. Courvoisier (S.), Fournel (J.), Ducrot (R.), Kolsky (M.) et Koetschet (P.). — Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-2 (diméthyl-amino-3' propyl)-10 phénothiazine (4560 RP). *Arch. Inter. Pharmacodyn. et Ther.*, 1953, **92,** 305-361.
73. Cross (R. J.), Taggart (J. V.), Corvo (C. A.) et Green (D. E.). — Studies on the cyclophorase system. VI. - The coupling of oxidation and phosphorylation. *J. Biol. Chem.*, 1949. **177,** 655-678.
74. Czarnecki (E.) et Rubeinstein (M.). — L'ergotamine et l'action hyperthermisante du dinitrophénol. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131,** 362-364.
75. Dadlez (J.) et Koskowski (W.). — Critériums biochimiques de la classification de la fièvre expérimentale. *Arch. Inter. Pharmacodyn. et Ther.*, 1930, **38,** 363-381.
76. Davis (T. R. A.). — Thermogenic factors during cooling and in the stabilized hypothermic state. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1959, **80,** 500-514.
76 a. Decourt (Ph.). — Mécanisme de l'action thérapeutique de la chlorpromazine (4560 R. P. ou Largactil). *Thérapie*, 1953, **8,** 847-888.
77. Delaunay (A.), Boquet (P.), Lebrun (J.), Lehoult (Y.) et Delaunay (M.). — Le mode d'action des endotoxines bactériennes. IV. - Les troubles vasomoteurs chez les animaux intoxiqués et leurs conséquences. *J. Physiol. (France)*, 1948. **40,** 89-110.

78. Delaveau (P.). — Un dérivé des hormones stéroïdes à propriétés anesthésiques : l'hydroxy-21-prégnanedione-3,20. *Prod. Pharm.*, 1956, **11**, 231-236.

79. Dell (P.). — Corrélation entre le système végétatif et le système de la vie de relation mésencéphale, diencéphale et cortex cérébral. *J. Physiol. (France)*, 1952, **44**, 471-557.

80. Dell (P.) et Bonvallet (M.). — Physiologie de la thermosensibilité périphérique et des mécanismes thermorégulateurs centraux. *Arch. Sc. Physiol.*, 1955, **9**, C53-C101.

81. Dell (P.) et Bonvallet (M.). — Mise en jeu des effets de l'activité réticulaire par le milieu extérieur et le milieu intérieur. *Rapports au XX^e Congrès international de Physiologie*, Bruxelles, Juillet 1956, 287-306.

82. Dell (P.), Bonvallet (M.) et Hugelin (A.). — Tonus sympathique, adrénaline et contrôle réticulaire de l'activité spinale. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1954, **6**, 599-618.

83. Donnet (V.). — Les médicaments du système nerveux cérébrospinal. Ch. V. Les neuroleptiques. *(Masson, édit., Paris)*, 1 vol., 573 p., 1959, p. (179-202).

84. Drew (C. E.). — Profound hypothermia in cardiac surgery. *Brit. Med. Bull.*, 1961, **17**, 37-42.

85. Eichenberger (E.) et Friolet (B.). — Pharmakologische Beeinflussung des Pyrogens, und LDS Fiebers des Kaninchens. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1957, **15**, C60-C62.

86. Feldberg (W. S.). — Transmission in the central nervous system and sensory transmission. *Pharmacol. Rev.*, 1954, **6**, 85-96.

87. Fernandez (E.) et Cerletti (A.). — Studies of the hypothensive mechanism of Protoveratrine. *Arch. Inter. Pharmacodyn. et Ther.*, 1955, **100**, 425-435.

88. Forster (R. E.) et Ferguson (T. B.). — Relationship between hypothalamic temperature and thermoregulatory effectors in anesthetized cats. *Am. J. Physiol.*, 1952, **169**, 255-269.

89. Frommel (E.), Beck (I. T.), Valette (F.) et Favre (M.). — Etude dans le domaine de la fièvre. I. - De la potentialisation de la fièvre dinitrée par les sympathicomimétiques et de son lysis par les vagomimétiques. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1947, **5**, 364-375.

90. Frommel (E.), Beck (I. T.), Valette (F.) et Favre (M.). — Etude dans le domaine de la fièvre. II. - L'influence des substances sympathico-et vagolytiques sur la fièvre dinitrée. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1947, **5**, 376-381.

91. Frommel (E.), Radoucco (C.) et Valette (F.). — L'influence de la médication anti-épileptique sur l'hyperthermie provoquée par le dinitrophénol. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1952, **10**, 288-91.

92. Fruton (J. S.) et Simmonds (S.). — General biochemistry (2^e edition). *(John Wiley and sons, édit., New-York)*, 1 vol., 1077 p., 1960.

93. Fujitake (N.). — Pyrogen IV. *Folia Pharmacol. Japan.*, 1953, **49**, 55-68 (résumé en anglais).

94. Fulton (J. F.). — A textbook of physiology. *(Saunders Co., édit., London)*, 1 vol., 1275 p., 1956.

95. Gaddum (J. H.). — Hydroxytryptamine blokage by dihydroergotamin *in vitro*. *Fed. Proc.*, 1953, **12**, 320-321.

96. Gaddum (J. H.). — Serotonin-LSD interactions. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1957, **66**, 643-648.

97. Gellhorn (E.) et Janus (A.). — Influence of partial pressure of oxygen on body temperature. *Am. J. Physiol.*, 1936, **116**, 327-330.

98. Genderen (K.) van et Durville (H. H. M.). — The role of histamine and serotonin in the production of fever by bacterial pyrogen in rabbits. *Acta Physiol. Pharmacol. Neerl.*, 1959, **8**, 116-123.

99. Georgescu (J.). — VI. - La teneur des urines en acide glycuronique après injections de dinitrophénol 1,2,4. *Ann. de Physiol.*, 1932, **8**, 122-126.

100. Gey (K. F.) et Pletscher (A.). — Influence of chlorpromazine and chlorprothixene on the cerebral metabolism of 5-hydroxytryptamine, norepinephrine and dopamine. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 1961, **133**, 18-24.

101. Giaja (J.). — Homeothermie et thermo-régulation. *Actual. Sc. et indust.*, T I : l'homéothermie, n° 576, 70 p. T. II : la thermorégulation, n° 577, 76 p. *(Hermann, édit., Paris)*, 1938.

102. Giaja (J.) et Dimitrijevic (N.). — Etude de la thermorégulation dans la fièvre. *Arch. Inter. Pharmacodyn. et Ther.*, 1933, **45**, 342-360.

103. Giaja (J.) et Markovic-Giaja (L.). — Chlorpromazine et thermorégulation. *C. R. Soc., Biol.*, 1954, **148,** 842-845.

103 a. Giaja (J.) et Markovic-Giaja (L.). — Les hypothermies primaires et secondaires. *C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149,** 2103-2105.

104. Ginger (L. G.), Nesset (N. M.), Riegel (B.) et Fitzsimons (E. J.). — Bacterial Pyrogens. II. - Pyrogenic preparations from various bacterial species. *J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, 1951, **40,** 421-424.

105. Going (H.). — Beeinflussung der Fieber erzeugenden Wirkung bakterielle Pyrogene durch Iproniazid, Reserpin und Dibenamin. *Arzneim. Forsch.*, 1959, **9,** 793-794.

106. Going (H.) et Micke (H.). — Die Bedeutung der vegetativen Zentren und des sympathischen Nervensystems für die Fieber, und leukocyten Reaktion nach backteriellen Pyrogen. *Z. ges. Exp. Med.*, 1960, **133,** 386-393.

107. Grant (R.). — Nature of Pyrogen-Fever : effect of environmental temperature on response to typhoïd-paratyphoïd vaccine. *Am J. Physiol.*, 1949, **159,** 511-524.

108. Grant (R.) et Whalen (W. J.). — Latency of Pyrogen fever. Appearance of a fast-acting pyrogen in the blood of febrile animals and in plasma incubated with bacterial Pyrogen. *Am. J. Physiol.*, 1953, **173,** 47-54.

109. Grenell (R. G.). — Mechanisms of action of psychotherapeutic and related drugs. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1957, **66,** 826-835.

110. Guerbet (M.). — IV. - Etude de l'action du dinitrophénol 1,2,4. Caractères analytiques du dinitrophénol et de ses dérivés. Applications à la recherche de ces corps dans l'urine, les organes, le sang. *Ann. de Physiol.*, 1932, **8,** 92-117.

111. Guerbet (M.) et Mayer (A.). — V. - Présence du dinitrophénol 1, 2, 4 et de ses dérivés dans les organes et liquides de l'organisme au cours de l'intoxication. Elimination par l'urine. *Ann. de Physiol.*, 1932, **8,** 117-121.

111 a. Hall (V. E.) et Chamberlin (P. E.). — The synergic calorigenic actions of epinephrine and dinitrophenol. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 1937, **59,** 451-457.

112. Hall (V. E.), Field (J.), Sahyun (M.), Cutting (W. C.) et Tainter (M. L.). — Carbohydrates metabolism, respiration and circulation in animals with basal metabolism heightened by dinitrophenol. *Am J. Physiol.*, 1933, **106,** 432-440.

113. Hamilton (W. F.) et Barbour (H. G.). — Heat regulation and water exchange. VIII. - The fate of the fluid leaving the blood in cold anhydremia. *Am. J. Physiol.*, 1925, **73,** 321-323.

113a. Hardy (J. D.). — Physiology of temperature regulation. *Physiol. Rev.*, 1961, **41,** 521-606.

114. Harel (L.). — Mode d'action de l'adrénaline sur l'oxydation des acides gras. *Arch. Sc. Physiol.*, 1959, **13,** 151-160.

115. Harel (L.). — Recherches biochimiques et physiologiques sur les multisystèmes hépatiques d'oxydation d'un acide gras (acide octanoïque). Thèse doct. Sciences, Paris, 1959 (3), 126 p. (dact.).

116. Hazard (R.) et Renier-Cornec (A). — Désinversion par la spartéine de l'adrénaline inversée par la chlorpromazine chez le Chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1959, **153,** 985-986.

117. Hesse (E.) et Traubmann (G.). — Untersuchungen über das Fieber nach Heuinfus. *Arch. f. exp. Path. Pharm.*, 1928, **136,** 239-256.

117a. Heymans (J. F.). — Iso-, hyper- et hypothermisation des mammifères par calorification et frigorification du sang de la circulation carotido-jugulaire anastomosée. *Arch. Intern. Pharmacol.* et *Ther.* 1919, **25,** 1-216.

118. Hildebrand (F.). — Der Gasstoffwechsel bei Uberhitzung (Kurzwellen, fango, sollux lampe) sowie beim künstlichen « Fieber» (wärmestich und Pyrifer). *Arch. f. Exper. Path. u. Pharmak.*, 1943, **201,** 278-296.

119. Hillarp (M. A.). — Effect of reserpine on the nucleotide and catecholamine content of the denerveted adrenal medulla of the rat. *Nature (G. B.)*, 1960, **187,** 1032-1033.

120. Hohensee (F.). — Zur Pharmakologie einer hormonalen inaktiven Steroid-Verbindung. *Arzneim. Forsch.*, 1959, **9,** 743-745.

121. Hort (E.) et Penfold (W. J.). — A critical study of experimental Fever. *Proc. Roy. Soc. Med. London, Ser. B.*, 1912, **85,** 174-186.

122. Hort (E.) et Penfold (W. J.). — The reaction of salvarsan fever to other form of injection fever. *Prod. Roc. Soc. Med. London*, (PF. III Pathology,) 1912, **5,** 131-139.

123. Houssay (B. A.), Lewis (J. T.), Menendez (E. B.), Hug (E.). — Physiologie humaine. *(Flammarion, édit., Paris)*, 2 vol., 1602 p., 1950, (T. 11, p. 753).
124. Hume (D. M.), Egdahl (R. H.) et Nelson (D. H.). — The effect of hypothermia on pituitary ACTH release and on adrenal cortical and medullary secretion in the dog. In *: The physiology of incluced hypothermia . Natl. Acad. Sc. Natl. research council*, Washington, 1956, Publ. **451,** 8-25.
125. Hume (D. M.) et Egdahl (R. H.). — Effect of hypothermia and of cold exposure on adrenal cortical and medullary secretion. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **80,** 435-444.
126. Issekurtz (B.) et Gyermek (L.). — Die Wirkung von Dihydroergotamin und Dihydroergocornine auf den Gaswechsel. *In Festschrift Prof. Dr. E. ROTHLIN, (Benno Schwabe, édit., Bâle)*, 1 vol., 476 p. 1948, (p. 222-244).
127. Jacobs (W. A.) et Pelletier (S. W.). — The veratrine alkaloïds. XXXVI. - A possible skeletal structure for veracevine, cevine, germine and protoverine. *J. Org. Chem.*, 1953, **18,** 765-773.
128. Jarai (I.) et Lendvay (B.). — The action of α-dinitrophenol on heat production and body temperature in hypoxic hypoxia. *Acta Physiol. Acad. Sc. Hung.*, 1958, **13,** 147-151.
129. Jona (J. L.). — A contribution to the experimental study of fever. *J. Hyg. Camb.*, 1916, **15,** 169-194.
130. Jonescu. — Pharmakologische Untersuchungen über Tetrahydronaphtylamine. *Arch. f. Exper. Path. u. Pharmak.*, 1909, **50,** 345-359.
131. Jourdan (F.) et Duchêne-Marullaz (P.). — Adrénaline, adrénalino-sécrétion et chlorpromazine. *Thérapie*, 1955, **10,** 723-729.
132. Kappas (A.), Hellman (L.), Fukushima (D. K.) et Gallagher (T. F.). — The thermogenic effect and metabolic fate of etiocholanolone. *J. Clin. Endoc. Met.*, 1958, **18,** 1043-1055.
133. Kappas (A.) et Ratkovits (B.). — Species specificity of steroïd-induced fever. *J. Clin. Endoc. Met.*, 1960, **20,** 898-900.
134. Kayser (Ch.). — Thermorégulation et métabolisme de l'eau. *Arch. Sci. Physiol.*, 1954, **8,** C45-C63.
134a. Kayser (Ch.). — Les lipides assurent préférentiellement la thermogenèse de réchauffement chez le Cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **126,** 701-704.
135. Keller (A. D.). — Neurologically induced physiological resistance to hypothermia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **80,** 457-474.
136. Khalil (H. H.). — Hypothermia by internal cooling. *The Lancet*, 1957, **272,** 185-188.
137. Khalil (H. H.) et Mc Keith (R. C.). — A simple method of raising and lowering body temperature. *Brit. Med. J.*, 1954, **2,** 734-736.
138. Killiam (E. K.), Killiam (K. F.) et Shaw (T.). — The effect of psychotherapeutic coupounds on central afferent and limbic pathways. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1957, **66,** 783-805.
139. Kiyomi Koizumi, Mc Brooks (C.) et Ushiyama (J.). — Hypothermia and reaction patterns of the nervous system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **80,** 449-456.
140. Kleyntjens (F.). — Contribution à l'étude de l'hyperthermie fébrile. *Acta Neurol. Psychiatr. Belgica*, 1956, **56,** 537-581 et 599-639.
141. Kobayashi (M.). — Etude des pyrogènes. *Folia Pharmacol. Japon.*, 1951, **47,** 81-85 *(Résumé anglais in Chem. Abst.*, **46,** 8762 a).
142. Krayer (O.). — Veratrum alkaloïds. *In : Pharmacology in Medicine (Drill. édit., New York)*, 1 vol., 1954, (8e partie, ch. 33, p. 1-10).
143. Krayer (O.) et Acheson (G. A.). — The Pharmacology of the veratrum alcaloïdes. *Physiol. Rev.*, 1946, **26,** 383-446.
144. Kroneberg (G.) et Kurbjuweit (H. G.). — Die Beeinflussung von experimentallen Fieber durch Reserpin und Sympathicolytica am Kaninchen. *Arzneim. Forsch.*, 1959, **9,** 556-558.
145. Kunishi (M.). — Pyrogen V. *Folia Pharmacol. Japon.*, 1953, **49,** 69-75. Résumé en anglais.
146. Laborit (H.) et Huguenard (P.). — L'hiberbation artificielle par les moyens pharmacodynamiques et physiques. *Presse Méd.*, 1951, **59,** 1329.
147. Laborit (H.) et Huguenard (P). — Technique actuelle de l'hibernation artificielle. *Presse Méd.*, 1952, **60,** 1455-1456.
148. Laborit (H.), Huguenard (P.) et Allaume (R.). — Un nouveau stabilisateur végétatif : le 4560 RP. *Presse Méd.* 1952, **60,** 206-208.

149. Laborit (H.), Huguenard (P.), Douzon (C.), Weber (B.), et Guittard (R.). — Etude physiologique et clinique d'un stéroïde anesthésique : le succinate sodique de 21-hydroxypregnanedione (Viadril). *Arch. Inter. Pharmacodyn. et Ther.*, 1956, **107,** 159-177.

149 a. Laget (P.). — Les sensibilités cutanées. *Bull. de Psychol.*, 1961, **14,** 455-462.

150. Laget (P.) et Lundberg (A.).— Further observations on environmental factors influencing the temperature sensitivity of mammalian nerve fibres. Effects of Ca++ and other agents. *Acta Physiol. Scand.*, 1949, **18,** 121-127.

151. Laubach (G. D.), P'an (S. Y.) et Rudel (H. W.) — Steroïd anesthesic agent. *Science*, 1955, **122,** 78.

152. Le Breton (E.). — Conditions de la détermination du métabolisme basal chez le Lapin adulte. Rythme nycthéméral. Action dynamique spécifique. Résultats obtenus. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115,** 399-400.

153. Lechat (P.). — Etat actuel de quelques problèmes posés par les pyrogène, bactériens. II. - Les pyrogènes, sujet d'étude des biologistes. *Prod. Pharm.* 1961, **16,** 509-523.

154. Leese (C. E.) et Green (K. V.). — Physiological effects of bacterial polysaccharides upon the cardio-vascular and neuro-muscular systems. *Fed. Proc.*, 1949, **8,** 93.

154 a. Lefèvre (J.). — Chaleur animale et bioénergétique. *(Masson, édit., Paris)*, 1 vol., 1101 p., 1911.

155. Lemonnier (A.). — La Sérotonine. *Prod. Pharm.*, 1960, **15,** 224-228.

156. Levassort (C.). — Technique d'hypothermie par circulation d'eau froide dans un ballonnet intra-gastrique chez le Lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1959, **10,** 1549-1551.

157. Lévy (J.). — Essais de dosage des substances médicamenteuses. *(Masson, édit., Paris)*, 1 vol., 148 p., 1930.

158. Lévy (J.). — Doit-on impliquer la sérotonine dans les processus mentaux? *Actual. Pharmacol.* 1959, **12,** 193-238.

159. Loomis (W. F.) et Lipmann (F.). — Inhibition of phosphorylation by azyde in kidney homogenate. *J. Biol. Chem.*, 1949, **179,** 506-507.

160. Loomis (W. F.) et Lipmann (F.). — Reversible inhibition of the coopling between phosphorylation and oxydation. *J. Biol. Chem.*, 1948, **173,** 807-808.

161. Magne (H.), Mayer (A.) et Plantefol (L.). — Action pharmacodynamique des phénols nitrés. Un agent augmentant les oxydations cellulaires : le dinitrophénol 1, 2, 4. *Ann. de Physiol.*, 1931, **7,** 269-310.

162. Magne (H.), Mayer (A.) et Plantefol (L.). — Action pharmacodynamique des phénols nitrés. Un agent augmentant les oxydations cellulaires : le dinitrophénol 1, 2, 4 (Thermol.). I .- Caractères généraux de l'intoxication par le dinitrophénol 1, 2, 4. *Ann. de Physiol.*, 1931, **8,** 1-50.

163. Magne (H.), Mayer (A.) et Plantefol (L.). — II. - Quelques retentissements de l'intoxication mortelle par le dinitrophénol 1, 2, 4 sur les phénomènes généraux de la nutrition. Action sur les réserves de glucides. *Ann. de Physiol.*, 1932, **8,** 51-69.

164. Magne (H.), Mayer (A.) et Plantefol (L.). — III. - L'intoxication non mortelle et l'intoxication chronique par le dinitrophénol 1, 2, 4. Accoutumance au dinitrophénol. *Ann, de Physiol.*, 1932, **8,** 70-91.

165. Magne (H.), Mayer (A.) et Plantefol (L.). — Action pharmacodynamique des différents phénols nitrés. Comparaison de l'intoxication par le dinitrophénol 1, 2, 4 avec celle que provoquent les autres phénols nitrés. *Ann. de Physiol.*, 1932, **8,** 157-175.

166. Magoun (H. W.). — Caudal and cephalic influences of the brain of the stem reticular formation. *Physiol. Rev.*, 1950, **30,** 459-474.

167. Magoun (H. W.). — Le cerveau éveillé. *(Presses Universitaires de France, édit., Paris)*, 1 vol., 118 p., 1960.

168. Magoun (H. W.) et Moruzzi (G.). — Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1949, **1,** 455-473.

169. Mamo (H.). — Aperçu neuro-physiologique sur la formation réticulée. *Presse Méd.*, 1958, **66,** 321-324 et 376-379.

170. Marcotte-Boy (G.) et Cheymol (J.). — Action de l'hypoxémie modérée (altitude fictive 6 000-7 000 m) sur la répartition du phosphore musculaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1950, **144,** 630-632.

171. Marcotte-Boy (G.) et Cheymol (J.). — Hypoxémie et répartition du phosphore musculaire. *J. de Physiol. (France)*, 1950, **42,** 669-672.

172. Marcotte-Boy (G.) et Cheymol (J.). — Etude du mécanisme de la répartition du phosphore musculaire en hypoxémie. *J. Physiol. (France)*, 1951, **43,** 800-804.

173. Marcotte-Boy (G.) et Cheymol (J.). — Equilibre ionique et phosphorylation musculaire. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1953, **35,** 238-244.

174. Marcotte-Boy (G.) et Cheymol (J.). — Elimination urinaire azotée et hypoxie. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1953, **35,** 1415-1420.

175. Mayer (A.) et Nichita (G.). — L'eau émise par vaporisation et ses rapports avec les échanges respiratoires. Le rapport $H_2O/O_2$. Etude chez le Lapin. *Ann. de Physiol.*, 1929, **5,** 774-841.

176. Monnier (A.) et Monnier (A.). — Parallèle entre l'optimum thermique fonctionnel et le point de fusion des mélanges d'acides gras et de leurs sels. *C. R. Acad. Sc.*, 1956, **242,** 2479-2482.

177. Mc Millan (I. K. R.) et Machell (E. S.). — The technique of induced hypothermia. *Brit. Med. Bull.*, 1961, **17,** 32-36.

178. Morgan (H. R.). — Immunologic properties of antigenic material isolated from Eberthella typhosa. *J. immunol.*, 1941, **41,** 161-180.

179. Morgan (W. T. J.). — Studies in immunochemistry ; preparation and properties of specific polysaccharide from B. dysenteriae (Shiga). *Biochem. J.*, 1936, **30,** 909-925.

180. Morgan (W. T. J.) et Partridge (S. M.). — Studies in immunochemistry ; use of phenol and of alkali in degradation of antigenic material isolated from B. dysenteriae (Shiga). *Biochem. J.*, 1941, **35,** 1140-1163.

181. Morin (G.). — Augmentation des échanges respiratoires par le dinitrophénol chez le chien « sans moëlle». *C. R. Soc. Biol.*, 1941, **135,** 1657-1658.

182. Morin (G.) et Vial (J.). — Mise en évidence de l'action hyperthermisante du dinitrophénol chez le chien « sans moëlle». *C. R. Soc. Biol.*, 1941, **135,** 1642-1644.

183. Moruzzi (G.). — Spontaneous and evoked electrical activity in brain stem reticular formation. *Rapports au XX^e Congrès international de Physiologie*, Bruxelles, Juillet 1956, 269-286.

184. Murano (T.), Yasuda (Y.) et Ueda (J.). — On a metabolic fate of 2-4 dinitrophénol. *Osaka City Med. J.*, 1958, **4,** 197-211.

185. Mutch (N.) et Pembrey (M. S.). — The influence of tetrahydro-β-naphtylamine upon the temperature and respiratory exchange. *J. Physiol. (London)*, 1911, **43,** 109-124.

186. Narusawa (J.). — Etude de la fièvre provoquée par le dinitrophénol 2,4. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 1956, **52,** a) 820-827 ; b) 828-842 ; c) 843-850 (en japonais).

187. Nash (H. A.) et Brooker (R. M.). — Hypotensive alkaloïds from veratrum album protoveratrine A, protoveratrine B et germitetrine B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75,** 1942-1948.

188. Nicloux (M.). — Recherches sur l'alcool éthylique. I. - Microdosage. — II. - Combustion dans l'organisme : a) de l'homéotherme de petite taille ; b) du poïkilotherme à différentes températures. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **13,** 857-918.

189. Nicolle (P.). — Méthode pour l'étude expérimentale des antithermiques. *Arch. Inst. Past. de Tunis*, 1925, **14,** 325.

190. Palladine (A. V.). — La biochimie fonctionnelle du cerveau. *Rapports au XX^e Congrès de Physiologie*, Bruxelles, 1956, 378-415.

191. P'an (S. Y.), Gardocki (J. F.), Hutcheon (D. E.), Rudel (H.), Kodet (M. J.) Laubach (G. D.). — General anesthetic and other pharmacological properties of a soluble steroïd, 21-hydroxypregnenadione sodium succinate. *J. Pharmacol. Exptl. Ther*, 1955, **115,** 432-441.

192. Partridge (S. M.) et Morgan (W. T. J.). — Immunization experiments with artificial complexes formed from substances isolated from antigen of Bact. Shigae. *Brit. J. Exp. Path.*, 1940, **21,** 180-185.

193. Pennefather (J. N.) et Thorp (R. H.). — The influence of β-tetrahydronaphtylamine and a derivate on the central effects of 5-hydroxytryptamine, reserpine and iproniazide. *J. Pharm. and Pharmacol.*, 1958, **10,** 249-252.

194. Pletscher (A.). — Wirkung von Isopropyl-isonicotin-saüre-hydrazid auf den Stoffwechsel von Katecholaminen und 5-hydroxytryptamin in Gehirn. *Schweitz. Med. Wschr.*, 1957, **87,** 1532-1534.

195. Pletscher (A.). — Alteration of some biochemical and pharmacological effects of reserpine by iproniazide. *In Psychotropic Drugs, (Elsevier, édit., Amsterdam)*, 1 vol., 606 p., 1957 (p. 468-469).

196. Popovic (V.). — Chlorpromazine et poïkilothermie expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148,** 845-846.

197. Quevauviller (A.) et Binet (P.). — Température ambiante et activité des médicaments chez l'homéotherme. *Prod. Pharm.*, 1960, **15,** 3-9.

198. Rall (D. P.) et Wells (J. A.). — Role of pituitary adrenal discharge in antipyretic action of hydroxyphenyl cinchonic acid (HPCA). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1952, **80,** 380-381.

199. Ranson (S. W.). — The hypothalamus, Ch. XI. *Res. Publi. Ass. Nervous Mental desease*, 1940, **20,** 342-375.

200. Ranson (S. W.) et Magoun (H. W.). — The hypothalamus. *Erg. der Physiol. biol. chem. exper. Pharmakol.*, 1939, **98,** 56-163.

201. Régniers (P.). — Influence de la tétrahydronaphtylamine sur la température et les échanges respiratoires. Action antagoniste de la chloralose et de l'antipyrine. *Arch. Inter. Pharmacodyn. et Ther.*, 1928, **35,** 70-83.

202. Robinson (E. S.) et Flusser (B. A.). — Studies on pyrogens. I. - The isolation of pyrogens from various micro-organisms. *J. Biol. Chem.*, 1944, **153,** 529-534.

203. Rothlin (E.). — Zur Pharmakologie des sympathicolyticums Dihydroergotamin DHE 45. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1946, **7,** 1254-1270.

204. Rothlin (E.). — The pharmacology of the natural and dihydrogenated alkaloïds of ergot. *Bull. Schw. Akad. Med. Wiss.*, 1946-47, **2,** 249-273.

205. Rothlin (E.). — Structure fonctionnelle du système neuro-végétatif et points d'attaque des alcaloïdes de l'ergot de seigle. *Actual. Pharmacol.*, 1953, **6,** 197-219.

206. Rothlin (E.) et Cerletti (A.). — Bases pharmacologiques de la thérapeutique par les alcaloïdes du Vératrum. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1954, **84,** 137-153.

207. Rothlin (E.) et Fanchamps (A.). — Quelques développement récents de la pharmacologie de l'ergot de seigle. *Rev. Path. Gén. Comp.*, 1955, n° 673, 1434-1436.

208. Rothlin (E.), Schalch (R.), et Cerletti (A.). — Etudes sur la toxicité de la protovératrine. *In : Hommage au Doyen René Fabre, (Sédès, édit., Paris)*, 1 vol., 498 p., 1956, (p. 369-375).

209. Rothschuh (K. E.). — Zur Frage eines Sparstoffwechsels bei kurzdauerndem Sauerstoffmangel. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1948, **249,** (2/3), 175-190.

210. Salva (J. A.). — Veratrum et Rauwolfia. Etude de pharmacologie comparée. *Actual. Pharmacol.*, 1955, **7,** 153-177.

211. Salzberger (G.). Uber die Alkaloide der Weissen Nieswurz (Veratrum Album). *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 1890, **228,** 462.

212. Schaeffer (G.) et Dontcheff (C.). — Evolution de l'extra-chaleur de l'action dynamique spécifique des protides chez le Lapin à la neutralité thermique et à basse température. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **127,** 1290-1293.

213. Schaeffer (G.) et Le Breton (E.). — Action dynamique spécifique des protides. *Actual. Sci. et Indus., (Hermann, édit., Paris)*, 2 vol. (n° 641 et 642), 170 p., 1938.

214. Schaeffer (G.) et Pollack (A.). — Parallélisme entre l'augmentation des oxydations au niveau du métabolisme de base et la chute de la lipémie après injection d'adrénaline chez le Lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **127,** 1295-1298.

215. Selye (H.). — Anesthesic effect of steroid hormone. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1941, **46,** 116-121.

216. Selye (H.). — Studies concerning the anesthesic action of steroid hormones *J. Pharmacol. Exptl., Ther.*, 1941, **73,** 127-141.

217. Selye (H.). — Correlations between the chemical structure and the pharmacological actions of the steroids. *Endocrinol.*, 1942, **30,** 437-453.

218. Selye (H.). — Studies concerning the correlation between anesthesic potency, hormonal activity and chemical structure among steroid compounds. *Anesth. a. Analg.*, 1942, **21,** 41-46.

219. Severinghaus (J. W.). — Respiration and hypothermia. *Ann., N. Y. Acad. Sc.*, 1959, **80,** 384-394.

220. Sheth (V. K.) et Borison (H. L.). — Central pyrogenic action of *Salmonella Typhosa* lipopolysaccharide injected into the lateral cerebral ventricle in cats. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 1960, **130,** 411-417.

221. Sivadjian (J.). — Les fièvres et médicaments antithermiques. *Act. Sci. et Indus. (Hermann, édit., Paris)*, 1 vol., (n° 253), 95 p., 1935.

222. Sivadjian (J.). — Action de la chlorpromazine sur la thermorégulation et la perspiration étudiée par la méthode hygrophotographique. *C. R. Acad. Sc.*, 1955, **241,** 1887-1889.

223. Spinelli (A.). — Sopra una Sostenza iperter muzzaute contenuanel lievito di birra. *Biochem. Therap. Sper.*, 1930, **17,** 397.

224. Stern (R.). — Uber die Wirkung der Hydronaphtylamine auf den tierischen Organismus. *Arch. Path. Anat.*, 1889, **115,** 14-16.

225. Stern (R.). — Uber die Beziehungen zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung bei den Hydronaphtylaminen und Hydronaphtochinolinen. *Arch. Path. Anat.*, 1889, **117,** 418-422.

226. Stetson (C. A.) Jr. — The endotoxic properties of lysates of Group A hemolytic streptococci. *J. Exp. Med.*, 1956, **104,** 921-934.

227. Stoll (A.). — Les alcaloïdes du Veratrum. *Gazz. Chim. Ital.* (Roma), 1954, **84,** 1190-1210.

228. Stoll (A.) et Seebeck (E.). — Uber Protoveratrine A und Protoveratrine B. *Helv. Chim. Acta.*, 1953, **36,** 718-723.

228 a. Strom (G.). — Central nervous regulation of body temperature. *In : Handbook of Physiology. Section I : Neurophysiology, vol.* 2. *(Williams and Wilkins, édit., Baltimore)*, 1440 p., 1960, (ch. 46, p. 1176-1196).

229. Tainter (M.L.) et Cutting (W.C.). — Febrile, respiratory and somme other actions of dinitrophenol. — *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 1933, **48**, 410-429.

230. Tainter (M. L.) et Cutting (W. C.). — Micelleanous actions of dinitrophenol. Repeated administration, antidotes, fatal doses, antiseptic tests and action of some isomers. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 1933, **49,** 189-209.

231. Tainter (M. L.), Cutting (W. C.) et Hines (E.). — Effects of moderate doses of dinitrophenol on the energy exchange and nitrogen metabolism of patients under conditions of restricted dietary. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 1935, **55,** 326-353.

232. Thauer (R.). — Probleme der Thermoregulation. *Klin. Wschr. Dtsch.*, 1958, **36,** 989-998.

233. Thauer (R.). — Mécanismes périphériques et centraux de la régulation de la température. *Arch. Sc. Physiol.*, 1961, **15,** 95-123.

234. Thorn (W.), Scholl (H.), Pfleiderer (G.) et Mueldener (B.) — Stoffwechselvorgänge im Gehirn bei normaler und herabgesetzter Körpertemperatur unter ischäimscher und anoxischer Belastung. *J. Neurochem*, 1958, **2,** 150-165.

235. Unna (K. R.). — A review of the neurophysiological effects of psychotherapeutic drugs. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1957, **66,** 777-783.

236. Valdecasas (F. G.) et Comamala (A.). — Accion de distintas drogas sobre la termoregulacion. *II*e *Réunion nationale de la Société espagnole des Sciences physiologiques*, Madrid, 1956.

237. Valdecasas (F. G.) et Comamala (A.). — Estudio de la accion de diversas substancias sobre la fiebre provocada. *II*e *Réunion nationale de la Société espagnole des Sciences physiologiques*, Madrid, 1956.

238. Vasilev (P. V.) et Saksonov (P. P.). — Pharmacology of pyrogenic bacterial polysaccharides. *Bjull. Ekxspyl. Biol. i Med.*, 1957, **44,** 77-80. *(In: Chem. Abst.*, 1957, **52**, 10 415 b).

239. Venulet (J.) et Desperak (A.). — Uber die Stoffwechselwirkung eines Lipopolysaccharids aus Escherichia Coli. *Experientia*, 1957, **13,** 365-368.

240. Venulet (J.) et Desperak-Naciazek (A). — The effect of pyrogen from E. Coli on the activity of succinic acid deshydrogenase in liver mitochondria. *J. Pharm. and Pharmacol.*, 1960, **12,** 656-658.

241. Vogt (M.). — The concentration of sympathin in different parts of the central nervous systems under normal conditions and after administration of drugs. *J. Physicl. (London)*, 1954, **123,** 451-481.

242. Westphal (O.) et Luderitz (O.). — Chemische Erforschung von Lipopolysacchariden Gram-negative Bacterien. *Angew. Chem.*, 1954, **66,** 407-417.

243. Whittet (T. D.). — Recent Research on pyrogens and fever. *Anales de la Real Academia de Farmacia*, 1960, **26,** 269-286.

244. Williams (T. F.), Winters (R. W.), Clapp (J. R.), Hollanders (W.) Jr. et Welt (L. G.) — Effects of 2,4-dinitrophenol on respiration in the dog. *Am J. Physiol.*, 1958, **193,** 181-188.

245. Wylie (W. D.) et Todd (J. P.). — An examination of pyrogen from various sources. *J. Pharm. and Pharmacol.*, 1949, **1,** 818-835.

## DEUXIÈME THÈSE

### Propositions données par la Faculté

LE ROLE DES CATHÉCHOLAMINES DANS LA RÉACTION ET L'ACCLIMATATION AU FROID

**Vu et approuvé :**

*Paris, le* 16 *Janvier* 1962

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

**Marc ZAMANSKY**

VU

et Permis d'imprimer :

**Le Recteur de l'Académie de Paris,**

**Jean ROCHE**

IMPRIMERIE J. FRAZIER
PARIS